

IL POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA E IGIENE

DIRETTO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI

DIRETTORE

DELLA R. CLINICA MEDICA DI ROMA

FRANCESCO DURANTE

DIRETTORE

DEL R. ISTITUTO CHIRURGICO DI ROMA



SEZIONE MEDICA

Volume III — Anno 1896

ROMA

SOCIETÀ EDITRICE DANTE ALIGHIERI

—
1896

PROPRIETÀ LETTERARIA
DELLA SOCIETÀ EDITRICE DANTE ALIGHIERI

Roma, 1896. Tip. dell'Unione Coop. Editrice.

COLLABORATORI EFFETTIVI

SEZIONE MEDICA

Volume III.

- Prof. GUIDO BACCELLI**, Direttore della Clinica medica della Regia Università di Roma. *Pagine* 205, 257, 549.
- AGOSTINI** dott. CESARE, medico di sezione nel Manicomio di Perugia. *Pag.* 199.
- ASCOLI** dott. VITTORIO, aiuto nella Clinica medica e libero docente di patologia speciale medica nella R. Università di Roma, medico primario negli Ospedali di Roma. *Pag.* 501, 582.
- BENTIVEGNA** dott. ANTONINO (Laboratorio di fisiologia nella R. Università di Palermo). *Pag.* 45.
- BENVENUTI** dott. EZIO, assistente nell'Istituto di anatomia patologica nella R. Università di Pisa. *Pag.* 390.
- BIGNAMI** dott. AMICO, aiuto nell'Istituto di anatomia patologica e libero docente nella R. Università di Roma, medico primario negli Ospedali di Roma. *Pag.* 320.
- BRUNI** dott. CARMELO (Ospedale internazionale a Parigi). *Pag.* 302.
- CALABRESE** dott. ALFONSO, preparatore nella 2^a Clinica medica della Regia Università di Napoli. *Pag.* 9, 78.
- CAMILLA** dott. STEFANO, assistente chimico nei Laboratori scientifici annessi alla Direzione di sanità. *Pag.* 594.
- CARDARELLI** dott. NAZARENO (Scuola di neuropatologia della R. Università di Roma). *Pag.* 453.
- CARDI** dott. GIUSEPPE (Istituto anatomo-patologico della R. Università di Genova). *Pag.* 576.
- CARRUCCIO** dott. MARIANO, aiuto nell'Istituto dermo-sifilopatico della Regia Università di Roma. *Pag.* 377, 446.
- CASCIANI** dott. PAOLO, libero docente d'igiene nella R. Università di Roma. *Pag.* 188.
- CENTANNI** dott. EUGENIO, libero docente e supplente di patologia generale nella R. Università di Bologna. *Pag.* 555.
- COZZOLINO** dott. OLIMPIO, specialista di pediatria in Napoli. *Pag.* 434.
- CUTORE** dott. GAETANO (Clinica medica propedeutica della R. Università di Catania). *Pag.* 111.
- DE SANCTIS** dott. SANTE, aiuto nella Clinica psichiatrica e libero docente di psichiatria nella R. Università di Roma. *Pag.* 62.
- FERMI** dott. CLAUDIO, aiuto nell'Istituto d'igiene sperimentale e libero docente d'igiene nella R. Università di Roma. *Pag.* 1.
- Gabbi** dott. **Umberto**, professore di patologia speciale dimostrativa medica nella R. Università di Messina. *Pag.* 309.
- GIUDICEANDREA** dott. VINCENZO, chirurgo negli Ospedali di Roma. *Pag.* 33, 126.
- GUIZZETTI** dott. PIETRO, aiuto nell'Istituto di anatomia patologica nella R. Università di Parma. *Pag.* 405, 495.
- GURRIERI** dott. RAFFAELE, libero docente di medicina legale nella Regia Università di Bologna. *Pag.* 489.
- LO MONACO** dott. DOMENICO, aiuto nell'Istituto fisiologico della R. Università di Roma. *Pag.* 345.
- MAGNANIMI** dott. ROBERTO, assistente nella Clinica medica della R. Università di Roma. *Pag.* 154.
- Maragliano** prof. **Edoardo**, direttore della Clinica medica nella R. Università di Genova. *Pag.* 213.
- Marfori** prof. **Pio**, direttore dell'Istituto di materia medica e farmacologia nella R. Università di Cagliari. *Pag.* 150.
- MINOSSÌ** dott. EUGENIO, assistente nella Clinica medica della R. Università di Roma. *Pag.* 339.
- MÖGLIE** dott. GIULIO (Roma). *Pag.* 284.
- MUGGIA** dott. ALBERTO, assistente nell'Ospedale S. Giovanni, addetto alla Clinica medica propedeutica di Torino. *Pag.* 476.
- PACETTI** dott. GUSTAVO, aiuto alla cattedra di neuropatologia nella R. Università di Roma, medico primario negli Ospedali di Roma. *Pag.* 101.
- RADAEI** dott. FRANCESCO (Laboratorio di patologia generale ed istologia nella R. Università di Pavia). *Pag.* 265.
- RIVA-ROCCI** dott. SCIPIONE, libero docente di patologia speciale medica, aiuto nella Clinica medica propedeutica della R. Università di Torino. *Pag.* 168, 219.
- SCHUPFER** dott. FERRUCCIO, assistente nella Clinica medica della R. Università di Roma. *Pag.* 257, 357.
- Silva** prof. **Bernardino**, direttore dell'Istituto di clinica medica propedeutica nella R. Università di Pavia. *Pag.* 49.
- VERSARI** dott. RICCARDO, aiuto nell'Istituto di anatomia umana normale nella R. Università di Roma. *Pag.* 356.
- VOLPINI** dott. ARCANGELO. *Pag.* 18.
- ZENONI** dott. COSTANZO, già assistente nella Clinica medica propedeutica della R. Università di Torino. *Pag.* 538.
- ZERI** dott. AGENORE, aiuto nella Clinica medica di Roma, medico primario negli Ospedali di Roma. *Pag.* 549.

INDICE ALFABETICO DEI LAVORI PUBBLICATI

SEZIONE MEDICA

Volume III.

	Pagina		Pagina
Acque Albule presso Tivoli, prov. di Roma (Analisi chimica delle). — Dott. S. CAMILLA	594	Malaria (La). — Lezione clinica del professore G. BACCELLI	205
Acque alcaline (Gli effetti delle — — sul consumo azotato e sulla formazione dell'acido urico). — Dott. D. LO MONACO	345	Menstruazione (Contributo allo studio della fisiopatologia nella). — Prof. B. SILVA. . .	49
Affaticamento muscolare dei diabetici (Ricerche sull'). — Dott. C. ZENONI	538	Nevrosi convulsive per autointossicazione (Contributo allo studio delle). — Dott. C. AGOSTINI.	199
Alcalinità del sangue (Sul modo di comportarsi della — — in rapporto alla immunità artificiale). — Dott. A. CALABRESE	9, 78	Noma (Ricerche batteriologiche ed istologiche nel). — Dott. P. GUIZZETTI.	405, 495
Anemie (Le iniezioni di sali di ferro nella cura delle). — Dott. S. RIVA-ROCCI.	168, 219	Ossessioni ed impulsi musicali. — Dott. S. DE SANCTIS.	62
Autointossicazione di origine intestinale (Sugli effetti che induce nell'organismo l'innesto della vena porta nella vena cava inferiore per rispetto all'). — Dott. F. SCHUPFER	357	Osteomielite post-tifica da bacillo di Eberth. Contributo clinico-sperimentale. — Dottore C. BRUNI	302
Autointossicazione nella stitichezza (La dottrina dell'). — Dott. P. CASCIANI e C. FERMI.	188	Paralisi funzionali dei muscoli oculari (Sulle). — Dott. G. PACETTI	101
Calcolosi del pancreas (Studi e ricerche sulla). — Dott. V. GIUDICEANDREA	33, 126	Paralisi spastiche dell'infanzia (Contributo clinico allo studio delle). — Prof. U. GABBI.	309
Chinina (Azione della — sull'isotonia e sul numero dei corpuscoli rossi del sangue, specialmente nei malarici). — Dott. G. CUTORE.	111	Parassiti malarici (Le ipotesi sulla biologia dei — — fuori dell'uomo). — Dott. A. BIGNAMI	320
Colera infantile (Contributo alla dottrina dell'etiologia del). — Dott. O. COZZOLINO	434	Perniciose (Contributo all'anatomia patologica delle). — Dott. E. BENVENUTI	390
Depurazione dei vaccini a scopo curativo. 1ª comunicazione: Concetto generale della depurazione. — Dott. E. CENTANNI	535	Pleurite (Sopra un caso di). — Lezione clinica del prof. G. BACCELLI, pubblicata dall'assistente dott. F. SCHUPFER.	257
Distrofie muscolari progressive (Contributo allo studio clinico ed anatomopatologico delle). — Dott. N. CARDARELLI.	453	Psicosi alcooliche nel Lazio durante il quadriennio 1891-94 (Sulle). — Dott. A. VOLPINI	18
Echinococco (Contributo alla cura delle cisti da). — Dott. E. MINOSSÌ	339	Retinite albuminurica. Studio istologico e clinico in riguardo specialmente ai rapporti con la malattia renale. — Dott. G. MÖGLIE.	284
Ferratina (Intorno ai caratteri chimici della). — Prof. P. MARFORI	150	Ricambio azotato (Le modificazioni del — — dopo l'innesto della vena porta colla vena cava inferiore). — Dott. R. MAGNANIMI.	154
Flora intestinale (Sulle cause determinanti la stabilità della — — in relazione coll'immunità verso il colera). — Dottore C. FERMI	1	Siero antitubercolare e la sua antitossina (Il). — Prof. E. MARAGLIANO.	213
Fosforo bianco (Solubilità e assorbimento del — — incluso in vari organi e tessuti di animali viventi). — Dott. R. GURRIERI	489	Sifilide (Sul modo di comportarsi dei globuli bianchi nella). — Dott. F. RADAELI.	265
Glandole linfatiche (Delle). Semiologia e valore semiologico di esse nelle malattie sifilitiche e della pelle. — Dott. M. CARRUCCIO	377, 446	Splenectopia e Lapsus splenis. — Lezione del prof. G. BACCELLI, raccolta dall'aiuto dottor A. ZERI	549
Iperleucocitosi digestiva (Sull'). — Dottore V. ASCOLI.	501, 582	Vago-pneumonite (Sulla patogenesi della). Risposta al prof. GIACOMO TRIA. — Dottore A. BENTIVEGNA	45
Linite plastica del Brinton (Sulla). — Dottore G. CARDI	576	Ventricolo nei bambini (La capacità e la posizione del). — Dott. A. MUGGIA.	476
		Vescica urinaria (Ricerche sulla tonaca muscolare della — — e sulla struttura del muscolo sfintere interno). — Dott. R. VERSARI.	356

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I. Dott. Ferruccio Schupfer - *Sugli effetti che induce nell'organismo l'innesto della vena porta nella vena cava inferiore per rispetto all'autointossicazione di origine intestinale.* — II. Dott. Mariano Carruccio - *Delle glandole linfatiche. Semiologia e valore semiologico di esse nelle malattie sifilitiche e della pelle.* — III. Dott. Ezio Benvenuti - *Contributo all'anatomia patologica delle perniciose.*

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. G. BACCELLI

Sugli effetti che induce nell'organismo l'innesto della vena porta nella vena cava inferiore per rispetto all'autointossicazione di origine intestinale.

RICERCHE

del dott. FERRUCCIO SCHUPFER, assistente

In questi ultimi anni molto si è lavorato e molto si è discusso sopra la funzione protettiva del fegato contro i vari veleni, sia ch'essi provengano dall'esterno, sia che si formino nell'organismo stesso. Noi, che già abbiamo pubblicato un lavoro sopra l'azione protettiva del fegato contro gli alcaloidi, non ripeteremo qui tutta la parte bibliografica, la quale ivi ⁽¹⁾ si trova estesamente riassunta fino al 1893. Tratteremo solo brevemente dei lavori che da quell'epoca fino ad ora videro la luce.

Partendo dal concetto, già accennato dal BOUCHARD ⁽²⁾, che quando viene soppressa la funzione epatica i veleni debbano accumularsi nell'organismo, e, per conseguenza, in maggior copia essere eliminati per le orine, diversi sperimentatori, tra i quali il ROGER ⁽³⁾, il BELLATI ⁽⁴⁾ ed il SURMONT ⁽⁵⁾, studiarono la tossicità dell'urina nei malati di fegato, comparandola con quella degli individui sani. Tutti furono concordi nell'ammettere che la tossicità è aumentata nelle malattie di fegato, in rapporto costante con la gravità della lesione anatomica e funzionale di quest'organo.

Il VILLETTI ⁽⁶⁾, dosando nell'urina di malati di fegato l'azoto totale e l'urea, e comparando questi dati con la tossicità urinaria degli stessi infermi, venne alla conclusione che: 1. Non havvi alcun rapporto tra i fattori della

metamorfosi regressiva e la tossicità urinaria, inquantochè, a seconda delle varie lesioni epatiche, questa cammina in ordine diretto o inverso dell'azoto e dell'urea; 2. La tossicità è solo in costante rapporto con l'insufficienza epatica, e perciò con la disturbata integrità funzionale degli elementi anatomici del parenchima glandulare.

Il VERHOOGEN (⁷), iniettando forti dosi di morfina nella giugulare di cani e poi uccidendoli, dimostrò che questo alcaloide si accumula di preferenza nella glandula epatica, nel midollo delle ossa e nella milza. Perciò, secondo lui, l'azione depuratrice del fegato non sarebbe unicamente una conseguenza della sua situazione, e non si eserciterebbe solamente sopra i veleni che si formano nel tubo digerente. L'accumulo della morfina non dipende dalla quantità del sangue contenuto nel fegato, perchè è in proporzione anche maggiore. Gli stessi risultati ebbe l'A. con lo ioduro di sodio. Secondo lui la glandula biliare sarebbe un organo accumulatore dei materiali solubili sottratti al sangue. Infine l'A., mescolando il succo di fegato di rana con soluzioni di iusquiamina, dimostrò che in tal modo questa sostanza perde affatto, o quasi, la proprietà di dilatare la pupilla. La bile non ha questo effetto.

L'HAHN, il MASSEN, il NENCKI ed il PAWLOW (⁸), praticando nei cani la fistola di Eck e legando la vena porta, ebbero una sindrome fenomenica simile a quella che si ha per iniezione endovenosa di acido carbammico. Però se a questa operazione si associa la legatura dell'arteria epatica i cani muoiono tra le 12-40 ore. Gli AA. ritengono che l'acido carbammico del sangue venga trasformato nel fegato in urea.

Il KOTLIAR (¹⁰), servendosi di questi stessi cani, fece alcune importanti esperienze per dimostrare il potere antitossico del fegato. Egli, usando dosi non mortali di atropina, dopo aver osservato che gli effetti dell'inoculazione endovenosa sono molto più rapidi di quelli dell'ingestione, dimostrò che l'atropina introdotta nello stomaco dei cani con la fistola di Eck e chiusura della vena porta produce alla medesima dose gli stessi effetti che se viene introdotta direttamente nel sangue; e che in questi cani, oltre i fenomeni d'intossicazione per atropina, si presentano anche i sintomi di avvelenamento per acido carbammico. Egli conclude che siccome questi ultimi sono così frequenti nei cani operati di fistola di Eck, così l'atropina non fa che da agente provocatore, turbando l'equilibrio dell'organismo. L'A., iniettando una dose non mortale di atropina nella vena femorale di due cani, l'uno normale, l'altro operato con fistola di Eck e legatura della cava inferiore (al di sopra della fistola), notò che nel secondo, nel quale il sangue della vena cava attraversa il fegato, i sintomi d'intossicazione sono più attenuati e più fugaci che nel primo. Questa stessa attenuazione nella durata e nella intensità dei fenomeni si osserva quando in due cani, operati di fistola di Eck e di legatura della cava, si inietta il veleno nell'uno nella femorale, nell'altro nella facciale; e l'attenuazione si mostra anche più marcata fra uno di tali cani ed un cane normale, perchè nel primo il fegato riceve il sangue non solo dall'intestino, ma da tutte le vene che corrispondono ai rami dell'aorta addominale.

Recentemente il Bisso (¹¹) studiò la tossicità dell'orina dei cani prima e dopo la legatura graduale della vena porta, fatta secondo il metodo Bernard-Oré. I cani dopo l'operazione non presentarono fenomeni degni di nota, se si

eccettua una leggera e transitoria paresi del treno posteriore, già descritta dal BERNARD, dall'ORÉ e da altri. Dalle sue esperienze il Bisso conclude: 1. Che dopo la legatura della vena porta il coefficiente urotossico quasi si triplica rispetto al normale; 2. Che i rapporti tra la tossicità urinaria e l'alimentazione, determinati avanti l'operazione, si mantengono costanti anche dopo la legatura della vena porta.

Lo ZAGARI ⁽¹²⁾ invece facendo circolare dei veleni attraverso il fegato, sia in animali vivi, sia in animali morti, e saggiando la tossicità del sangue delle vene sovraepatiche, oppure iniettando i virus nelle vene portalì o nelle vene periferiche, venne alle seguenti conclusioni:

1. Il fegato nel coniglio non mostra alcuno speciale potere distruttivo per il virus carbonchioso, per il diplococco di Fränkel e per il bacillo della difterite;

2. Esso possiede un certo potere neutralizzante di alcune sostanze tossiche, sia di provenienza batterica, sia di provenienza vegetale; ma il medesimo non è di gran lunga superiore a quello presentato da altri tessuti;

3. Questo speciale potere di annullare alcuni prodotti deve mettersi più in rapporto con un maggior potere di *eliminazione* che con un vero potere di distruzione o di *trasformazione*.

All'XI Congresso medico internazionale il chiarissimo prof. QUEIROLO ⁽¹³⁾, di Pisa, comunicò un nuovo mezzo d'innesto della vena porta nella vena cava, trattando poi anche la questione del potere antitossico del fegato. Egli dice che male si acconcia ad ammettere un inquinamento del sangue che sia l'effetto di un puro processo di assorbimento fisiologico, che non sia conseguenza di una funzione compiuta, e che il suo dubbio viene avvalorato dall'osservazione che i cirrotici hanno tanto minori disturbi quanto più è sviluppato il circolo collaterale, e che la cirrosi epatica può decorrere per lungo tempo senza dare alcun sintoma d'intossicazione. Egli, inoltre, studiando il potere tossico dei transudati peritoneali e pleurici, trovò che il grado di tossicità è il medesimo per ambedue; mentre i primi, che provengono dal sangue della vena porta, dovrebbero manifestarsi più tossici.

Con la immissione della vena porta nella vena cava il passaggio delle presunte sostanze tossiche avviene d'un tratto, e quindi si dovrebbe avere subito dopo l'operazione un quadro vero e proprio d'intossicazione. Invece il QUEIROLO, nei suoi cani, non osservò nulla di simile; onde egli conclude che la dottrina della funzione depuratrice del fegato, almeno per quanto riguarda i materiali tossici raccolti nell'intestino, esce da questo esperimento profondamente scossa.

Il QUEIROLO, per togliere il dubbio che i reni, vicariamente ed esuberantemente funzionanti, eliminino essi le sostanze tossiche, iniettò l'orina di un cane operato nella vena auricolare di un coniglio, e trovò che il coefficiente urotossico era il medesimo che per l'orina di un cane normale sottoposto alla medesima dieta. Ora, siccome la dimostrazione di sostanze tossiche nell'intestino è stata data, queste, nel loro passaggio attraverso l'organismo, dovrebbero dare sicuri segni d'intossicazione; mancando questi nei cani operati, pare all'A. che l'ipotesi dello STRICK, secondo la quale i materiali tossici verrebbero distrutti dall'epitelio o dalla parete intestinale, possa trarre argomento di conforto.

Il prof. ALBERTONI ⁽¹⁴⁾, in una rivista sintetica sull'argomento, accenna alla possibilità che nei cani del QUEIROLO possa avvenire una circolazione retrograda per le vene sopraepatiche.

Il PICK ⁽¹⁵⁾ mise fuori di funzione il fegato iniettando per il coledoco una soluzione di acido solforico. In tal modo nei cani e nei gatti si produce un quadro tossico simile a quello avuto dallo SLOSSE con la legatura delle grandi arterie intestinali, e che finisce, dopo 24-48 ore, con la morte. Secondo lui, con la fistola di Eck si ha un avvelenamento cronico, e non acuto come nei suoi animali, e così spiega la differenza del quadro fenomenico.

Il PAWLOW ⁽⁹⁾, legando, dopo praticata la fistola di Eck, la vena cava inferiore vicinissimo al fegato, osservò che in alcuni cani si avevano disturbi transitori, mentre altri si rimettevano subito e mangiavano con appetito. L'orina non era albuminurica, e gli animali dopo un anno ancora erano in vita. L'A. conclude che, dopo la legatura della vena porta, il sangue, essendo posto fuori dell'azione del fegato, produca una vera intossicazione, dalla quale dipenderebbero anche le alterazioni renali che in tali casi si riscontrano.

Infine secondo lo CHARRIN ed il CASSIN ⁽²²⁾ la glandula epatica eserciterebbe un'azione protettiva contro i prodotti microbici, ed in ispecie contro quelli solubili in alcool. Però si deve notare che, se quando si iniettano *dosi capaci di uccidere l'animale in poche ore*, la tossicità è minore se il veleno viene introdotto per la vena porta; invece, se si iniettano *dosi le quali permettano all'animale di vivere 2-4 giorni*, la morte avviene nello stesso tempo, sia che la secrezione bacillare venga iniettata nella vena porta, sia che essa venga introdotta in una vena periferica.

Il GUINARD ed il TEISSIER suppongono che in questi casi il fegato esalti il veleno, invece lo CHARRIN ed il CASSIN credono che ciò dipenda dal fatto che all'azione del veleno microbico non diluito si aggiunge la lesione diretta del fegato, che ne altera la funzionalità. Però, siccome d'altra parte qualora si inietti nella vena porta un volume di tossine uguale a quello che riceve l'intestino, se la lentezza dell'iniezione è uguale a quella dell'assorbimento intestinale, non osserviamo più l'aumentata innocuità; così ne risulta che, pur ammettendo nel fegato un intervento relativo, la sua protezione è insufficiente per spiegare la innocuità della ingestione dei prodotti batterici, e che per conseguenza si deve attribuire all'intestino stesso un'azione protettiva. Il contenuto intestinale non basta per operare le modificazioni che rendono poco attivi i veleni, perchè lo stesso fatto si ha togliendo col lavaggio tale contenuto; inoltre alterando l'epitelio dell'ileo col calore a 70°, col raschiamento, con l'acido tannico, con lo iodio, e lavando subito dopo si nota che la stessa quantità di secrezioni microbiche, incluse in anse di uguale lunghezza, uccidono più rapidamente e differentemente quando il veleno è introdotto in anse che abbiano subito questo trattamento.

Il QUEIROLO vide la tossicità del siero e delle orine aumentare in seguito alla ingestione dei veleni quando l'epitelio intestinale era soppresso od alterato. Però, quantunque in questi casi si possa credere che ciò sia dovuto al passaggio più pronto del veleno nel circolo, essendo soppressa una delle barriere anatomiche, quale è l'epitelio intestinale, pure, secondo lo CHARRIN ed il CASSIN, l'azione attiva dell'epitelio intestinale sarebbe provata da molti altri

fatti. In primo luogo l'iniezione della stessa dose, in uno stesso tempo, di tossine piocianiche per la vena auricolare e per la vena porta o per l'intestino non produce effetti uguali. In secondo luogo l'aspetto del fegato degli animali differisce a seconda che prima di iniettare il veleno la mucosa digestiva venga lesa o no; ed inoltre alterando ad alcuni cani l'epitelio intestinale ed iniettando delle tossine nell'intestino, si vede che questi animali soccombono prima dei cani sani. In terzo luogo la vaccinazione può esser ottenuta per le tossine, sia per iniezione sotto la pelle, sia per iniezioni endovenose; ma in modo difficile, se non impossibile, per il tubo digestivo. Pare che questi veleni microbici, dopo avere superata la parete intestinale, subiscano, per mezzo di questa stessa parete, una specie di fissazione, perdendo in molti casi una parte dei loro attributi fisiologici. Questo, del resto, non deve meravigliare, perchè come l'intestino ha un'azione sulle albumine e sui peptoni, così ne può avere una anche sulle tossine, che pur contengono delle albumine.

Secondo i detti AA. il fegato agirebbe sui principî batterici solubili in alcool; l'intestino, su quelli non solubili. Secondo essi adunque la mucosa intestinale per mezzo del suo epitelio, e forse anche dei suoi follicoli chiusi, eserciterebbe un'azione di difesa rispetto a certe sostanze specialmente di natura microbica.

I risultati avuti dal QUEIROLO, i quali erano in completo contrasto con quanto avevano trovato il MASSEN ed il PAWLOW, ci indussero a ripeterne l'operazione, sia per controllarne i risultati, sia per vedere se i prodotti d'intossicazione, i quali non rivelavano la loro presenza nell'organismo con alcun sintoma morboso, venissero in maggior copia eliminati per altra via. Ci si imponeva perciò lo studio comparativo della tossicità urinaria prima e dopo l'immissione della vena porta nella vena cava. Dell'operazione in sè, delle modificazioni da noi apportate e del comportamento dei cani dopo di questa, parliamo in un altro lavoro, fatto in collaborazione col dott. MAGNANIMI.

La via da noi seguita per studiare la tossicità dell'orina fu quella endovenosa; gli animali scelti per tale prova, i conigli. Non ci dissimuliamo che in tal modo, potendo la resistenza dei diversi animali posti in esperimento essere varia per diverse ragioni, molte delle quali ancora ci sfuggono, si possa facilmente andare incontro a diverse cause di errore; ma noi crediamo che, con qualche accorgimento, esse si possano, almeno in massima parte, evitare.

L'equivalente tossico non è costante per animali di peso diverso. In generale si può dire che il peso aumenta più presto della resistenza, ossia che per i veleni accade come per il consumo d'ossigeno: un grosso coniglio ne consuma meno per chilogramma e per ora che un coniglio piccolo. Come disse CL. BERNARD⁽¹⁷⁾, un chilogramma di un piccolo coniglio esige più veleno per morire, come esige più ossigeno per vivere; inoltre il peso dell'animale varia a seconda dello stato di vacuità o di ripienezza del ventricolo, del retto e della vescica (CLICHET). Un animale reagisce più o meno prontamente ad una determinata dose di veleno a seconda che si trova legato od in perfetta libertà, ed a seconda che si trova nel periodo di digiuno od in quello di digestione, a seconda che varia la temperatura dell'ambiente e la stagione nella quale si fanno le esperienze. L'equivalente tossico può variare a seconda della razza animale e della via d'introduzione del veleno. Anche per le iniezioni intrava-

scolari si hanno risultati differenti a seconda che si scelga l'uno o l'altro vaso. Infine la tossicità varia a seconda della rapidità con cui si pratica l'iniezione, e della temperatura alla quale il liquido viene iniettato. Nelle nostre esperienze noi abbiamo cercato di evitare tutte queste cause di errore; inoltre abbiamo il più possibile moltiplicato le nostre ricerche, le quali perciò possono ritenersi attendibili.

Contro il metodo delle iniezioni endovenose hanno recentemente scritto il JOFFROY ed il SERVEAUX (¹⁶), i quali, partendo da un fatto già constatato dal BALLET e da ROUBINOVITCH, che cioè negli animali in cui si siano praticate delle iniezioni endovenose si trovano quasi sempre dei coaguli nel cuore ed in altri territori sanguigni, vennero alla conclusione che la morte è più o meno rapida a seconda della località dove essi coaguli si formano (cuore destro o sinistro, aorta, grandi vasi polmonari, ecc.). Essi, per evitare la coagulazione del sangue, proposero l'aggiunta ai liquidi da iniettare di un estratto di testa di sanguisuga, il quale, d'altra parte, sarebbe innocuo. Noi non abbiamo adottato questo sistema: 1. Perchè non conoscendosi la vera natura dei veleni contenuti nell'orina non potevamo essere sicuri, con l'aggiunta di una sostanza che normalmente è a supporre non si trovi nell'orina, di non alterarne in qualche modo la composizione; 2. Perchè se l'orina contiene una sostanza che contribuisce alla coagulazione del sangue, non si comprende perchè si debba neutralizzarla: sarebbe come se si volesse studiare la tossicità dell'acqua distillata aggiungendovi del cloruro di sodio fino ad ottenerne una soluzione fisiologica; 3. Perchè le nostre esperienze ci hanno dimostrato che quando l'iniezione endovenosa è praticata con tutte le debite cautele, con lo stesso liquido in diversi animali si ottengono delle cifre approssimativamente costanti: il che fa supporre che il pericolo della coagulazione precoce del sangue, in territori vasali importanti, non sia per lo meno nè così frequente, nè così importante come i suddetti autori vorrebbero far credere.

L'iniezione endovenosa d'orina fu da noi praticata con uno speciale apparecchio, il quale, con poche modificazioni, ricorda quello del BELLATI (⁴); solo noi osservammo che è necessario tenere l'orina nel recipiente ad una temperatura alquanto più alta di quella alla quale si vuole iniettare, perchè essa nel percorrere il tubo di caoutchouc, al quale è innestato l'ago, subisce un notevole raffreddamento. La temperatura alla quale si deve mantenere l'orina, si dovrà determinare per ogni apparecchio a seconda della lunghezza del tubo e della velocità con cui si pratica l'iniezione. Il nostro apparecchio, come quello del BELLATI, funziona automaticamente, e la sua velocità costante è di 10 cmc. al minuto. Siccome talora riesce difficile, specie in alcuni conigli di piccola taglia, d'infilare l'ago nella vena, così noi usammo una piccola pinza a pressione, la quale, posta sulla vena auricolare e lasciata in sito per qualche minuto, rende questa così turgida che la piccola manovra si rende facilissima.

Accade talora che durante le forti convulsioni dalle quali è preso il coniglio l'ago sfugga dalla vena; in tali casi noi preferimmo prendere un altro coniglio e ricominciare l'esperienza, affinchè le singole iniezioni endovenose fossero fatte tutte nelle medesime condizioni, con la medesima velocità del liquido e senza interruzioni. Noi non neutralizzammo l'orina prima della

iniezione, sapendo, per le esperienze del BOUCHARD, che la reazione acida non ha influenza sul grado di tossicità.

I nostri cani furono tenuti a dieta carnea costante (carne equina), tanto prima, quanto dopo l'operazione. La determinazione del coefficiente urotossico dei cani operati fu fatta sia pochi giorni dopo l'operazione, sia dopo che erano trascorse parecchie settimane. Non facemmo mai le nostre esperienze subito dopo l'atto operativo: 1. Per evitare che il cane fosse sotto l'azione del cloroformio e della morfina, e che perciò la tossicità della sua orina fosse alterata; 2. Perchè fosse cessato quel periodo di disturbata circolazione intestinale, che è la inevitabile conseguenza della chiusura temporanea della vena porta, e che talora induce una vera diarrea sanguinolenta.

Non determinammo mai il coefficiente urotossico dell'orina se questa non era limpidissima, nè se l'animale aveva disturbi intestinali. Perchè il cane non imbrattasse la gabbia con la carne, questa gli veniva somministrata da uno speciale sportello, ed il pasto veniva compiuto sotto i nostri occhi.

Noi non descriveremo qui il quadro fenomenico che presentarono i conigli durante l'iniezione endovenosa di orina; esso fu identico a quello descritto dal BOUCHARD, dal BELLATI, dal BISSE, ecc., nei loro rispettivi lavori.

Neanche riporteremo le singole esperienze; daremo solo i quadri riassuntivi di esse. Esporremo prima i risultati avuti sui cani prima dell'operazione; poi quelli ottenuti dopo l'atto operativo. I sintomi presentati dai conigli ai quali si inietta l'orina di cani operati, sono identici a quelli che si hanno coll'orina normale.

Quadro riassuntivo QUADRO I.
per la determinazione del coefficiente urotossico normale del cane.

Esperienze	Data	Orina delle 24 ore			Peso del cane in kg.	Peso del coniglio in kg.	Quantità dell'orina iniettata in cmc.	Urotossie	Coefficiente urotossico
		Quantità in cmc.	Densità	Colore					
1	15 Ottobre	185	1028	giallo-rossa	8.000	1.120	62	55.3570	0.40755
2	15 " 	185	1028	" "	8.000	0.750	48	64.0000	0.35250
3	16 " 	165	1032	" "	7.400	0.750	35	46.6660	0.47780
4	16 " 	165	1032	" "	7.400	1.020	58	56.8620	0.39212
5	17 " 	115	1042	" "	7.500	0.900	26	28.8800	0.53813
6	18 " 	265	1031	" "	7.600	1.100	46	41.8180	0.83380
7	18 " 	265	1031	" "	7.600	0.770	46	59.7402	0.58366
8	19 " 	160	1045	" "	7.600	0.850	45	52.9412	0.39766
9	19 " 	160	1045	" "	7.600	1.030	42	40.7767	0.51629
10	20 " 	140	1043	" "	7.600	0.750	20	26.6666	0.69081
11	20 " 	140	1043	" "	7.600	0.750	26	34.6666	0.53139
12	21 " 	210	1042	" "	7.600	0.780	38	48.7180	0.56718
13	21 " 	210	1042	" "	7.600	0.680	32	47.0588	0.58717
		182 (media)	1037 (media)		7.623 (media)	0.865 (media)	40 (media)	46.4731 (media)	0.52892 (media)

Quadro riassuntivo delle esperienze QUADRO II.
per la determinazione del coefficiente urotossico normale.

Esperienze	Data	Orina delle 24 ore			Peso del cane in kg.	Peso del coniglio in kg.	Quantità del- l'orina iniettata in cmc.	Urotossie	Coefficiente urotossico
		Quantità in cmc.	Densità	Colore					
1	15 Ottobre	245	1041	rosso-scura	7.900	0.930	40	43.0107	0.72104
2	15 "	245	1041	" "	7.900	1.050	45	42.8570	0.72363
3	16 "	220	1043	" "	7.400	0.850	25	29.4110	1.01084
4	16 "	220	1043	" "	7.400	0.760	22	28.9470	1.02703
5	18 "	190	1046	" "	7.400	1.050	35	33.3330	0.77035
6	18 "	190	1046	" "	7.400	0.800	27	33.7500	0.76767
7	19 "	245	1045	rossastra	7.400	1.130	57	50.4424	0.65639
8	19 "	245	1045	"	7.400	1.050	60	57.1428	0.57939
9	20 "	235	1043	rosso-bruna	7.400	1.150	38	33.0430	0.96107
10	20 "	235	1043	" "	7.400	0.890	42	47.1910	0.67294
11	21 "	235	1045	rosso-scura	7.400	1.500	40	26.6666	1.44428
12	21 "	235	1045	" "	7.400	0.870	25	28.7356	1.34029
		236 (media)	1044 (media)		7.435 (media)	1.002 (media)	38 (media)	37.8775 (media)	0.88957 (media)

Quadro riassuntivo delle esperienze QUADRO III.
per la determinazione del coefficiente urotossico normale del cane.

Esperienze	Data	Orina delle 24 ore			Peso del cane in kg.	Peso del coniglio in kg.	Quantità del- l'orina iniettata in cmc.	Urotossie	Coefficiente urotossico
		Quantità in cmc.	Densità	Colore					
1	2 Agosto	250	1040	giallo-ambra	7.500	1.130	88	77.876	0.42803
2	4 "	210	1044	giallo-rossa torbida	7.500
3	5 "	225	1050	giallo-rossa torbida	7.500
4	6 "	220	1045	rosso-scura limpida	7.500	1.160	40	34.482	0.85068
		224 (media)	1045 (media)		7.500 (media)	1.145 (media)	64 (media)	56.179 (media)	0.63935 (media)

Il coefficiente urotossico di questo stesso cane dopo l'imbocco della vena porta nella vena cava si trova determinato nel quadro V.

Singola esperienza fatta sopra un cane (che al domani fuggì)
per determinare il coefficiente urotossico normale.

Esperienze	Data	Orina delle 24 ore			Peso del cane in kg.	Peso del coniglio in kg.	Quantità del- l'orina iniettata in cmc.	Urotossie	Coefficiente urotossico
		Quantità in cmc.	Densità	Colore					
1	17 Luglio	235	1015	giallo-paglia	10.00	1.593	106	66.341	0.35317

Quadro riassuntivo delle esperienze
 per la determinazione del coefficiente urotossico del cane normale.

QUADRO IV.

Esperienze	Data	Orina delle 24 ore				Peso del cane in kg.	Peso del coniglio in kg.	Quantità del- l'orina iniettata in cmc.	Urotossie	Coefficiente urotossico
		Quantità in cmc.	Densità	Colore	Rea- zione					
1	2 Novembre. .	700	1023	giallo-rossa	ac.	12.200	0.800	60	75.00	0.76502
2	2 " . .	700	1023	" "	"	12.200	0.680	50	73.53	0.78037
3	3 " . .	?	?	torbida me- scolata a feci	..	11.500
4	4 " . .	640	1026	giallo-paglia	ac.	10.700	1.000	55	55.000	1.08751
5	4 " . .	640	1026	" "	"	10.700	1.125	45	40.000	1.49532
		670 (media)	1.0245 (media)			11.450 (media)	0.900 (media)	52 (media)	60.882 (media)	1.03205 (media)

Il 5 novembre si opera la cagna previa siringatura, colla quale si estraggono circa 300 cmc. di orina giallo-paglia, limpida, con un peso specifico 1024, non contenente nè albumina nè zucchero, ma solo tracce di pigmenti biliari. Fino al 6 novembre la cagna è lasciata in completa libertà; ma essa durante questo periodo non emette nè orina nè feci. Il giorno 6 novembre, essendo essa completamente rimessa dall'atto operativo, nè presentando segni di reazione generale o locale, viene posta di nuovo in gabbia. Fino alla sera del 6 emise 325 cmc. di orina con densità 1010. Dalla sera del 6 fino alla mattina del 7 altri 405 cmc. con densità 1020. Con queste urine e con quelle dei giorni seguenti fu redatta la VII tabella.

Quadro riassuntivo delle esperienze
 per la determinazione del coefficiente urotossico dopo l'operazione.

QUADRO V.

Esperienze	Data	Orina delle 24 ore			Peso del cane in kg.	Peso del coniglio in kg.	Quantità del- l'orina iniettata in cmc.	Urotossie	Coefficiente urotossico
		Quantità in cmc.	Densità	Colore					
1	11 Agosto.	480	1025	giallo-rossa	6.900	1.015	42	41.379	1.68111
2	11 "	480	1025	" "	6.900	1.190	45	37.815	1.83966
3	12 "	500	1017	" "	6.900	0.900	105+x	?	?
4	13 "	175	1027	giallo-bruna	6.900	1.180	37	31.356	0.80900
5	14 "	370	1020	giallo-rossa	6.900	1.010	45	44.554	1.20356
6	14 "	370	1020	" "	6.900	1.230	53	43.089	1.24444
7	15 "	380	1032	" "	6.900	1.700	60	35.294	1.56042
8	15 "	380	1032	" "	6.900	0.820	40	48.780	1.12866
9	16 "	480	1010	" "	6.900
10	17 "	475	1027	" "	6.900	1.270	47	37.008	1.86010
11	18 "	125	1040	giallo-torbida	6.900	1.600	61	38.125	0.47521(1)
12	19 "	230	1027	giallo-rossa	6.900	1.520	55	36.184	0.92122
13	19 "	230	1027	" "	6.900	0.900	33	36.666	0.90912
		360 (media)	1024 (media)		6.900 (media)	1.220 (media)	47 (media)	39.113 (media)	1.315716 (coeffic. urotossico medio)

Quadro riassuntivo delle esperienze

QUADRO VI.

per la determinazione del coefficiente urotossico dopo l'operazione.

Esperienze	Data	Orina delle 24 ore			Peso del cane in kg.	Peso del coniglio in kg.	Quantità del- l'orina iniettata in cmc.	Urotossie	Coefficiente urotossico
		Quantità in cmc.	Densità	Colore					
1	13 Agosto	290	1034	giallo-rossa	8.000	1.030	25	24.272	1.49348
2	13 " 	290	1034	" "	8.000	1.110	22	19.819	1.82907
3	14 " 	270	1035	" "	8.000	0.980	33	33.673	1.00228
4	15 " 	455	1037	" "	7.500	1.200	38	31.660	1.91579
5	15 " 	455	1037	" "	7.500	1.600	51	31.875	1.90328
6	17 " 	310	1035	" "	7.500	1.280	45	35.156	1.17571
7	18 " 	240	1034	" "	7.500	0.950	37	38.947	0.82163
8	19 " 	350	1038	gialla	7.500	1.820	55	30.220	1.54431
9	19 " 	350	1038	"	7.500	1.600	63	39.375	1.18519
		335 (media)	1036 (media)		7.666 (media)	1.285 (media)	41 (media)	31.666 (media)	1.43008 (coeff. urotossico medio)

Quadro riassuntivo delle esperienze

QUADRO VII.

per la determinazione del coefficiente urotossico del cane
dopo l'innesto della vena porta nella vena cava.

Esperienze	Data	Orina delle 24 ore			Peso del cane in kg.	Peso del coniglio in kg.	Quantità del- l'orina iniettata in cmc.	Urotossie	Coefficiente urotossico
		Quantità in cmc.	Densità	Colore					
1	7 Novembre	730	1015	giallo-pallida	10.200	1.000	127	127.000	0.56353
2	7 " 	730	1015	" "	10.200	0.980	75	76.53	0.93517
3	8 " 	425	1012	" "	10.200	0.830	73	87.952	0.47380
4	8 " 	425	1012	" "	10.200	0.970	89	91.752	0.4541
5	9 " 	655	1020	giallo-torbida commista ad un po' di vomito
6	10 " 	740	1016	giallo-pallida	10.100	0.880	72	81.81	0.89555
		610 (media)	1014 (media)		10.180 (media)	0.932 (media)	87.2 (media)	93.008 (media)	0.66443 (media)

Dopo di queste determinazioni il cane fu mantenuto a vitto ordinario fino al 15 dicembre, epoca in cui ci serve per altre esperienze. Durante quest'epoca esso ricevette un nutrimento piuttosto scarso e dimagrò fino a raggiungere un peso di kg. 9.

Se noi gettiamo lo sguardo sulle tabelle che abbiamo qui sopra riferite, vediamo che, prendendo le varie medie, possiamo dire che il coefficiente urotossico nei cani normali è:

I.	0.52892
II.	0.88957
III.	0.63935
IV.	0.35317
V.	1.03205

Ora, da queste cifre risulta che, mentre in alcuni casi il coefficiente urotossico si mostrò press'a poco uguale a quello determinato dal Bisso nel suo lavoro, in altri invece avemmo cifre rilevantemente maggiori. Però, per un determinato cane i nostri valori furono press'a poco costanti. Di queste variazioni non è da incolpare nè la temperatura, nè la dieta, nè l'ambiente, nè il modo di iniezione, perchè differenze notevoli noi osservammo anche in due cani sottoposti ad osservazione scrupolosa e contemporanea, nel mentre nelle esperienze venivano usati conigli provenienti dalla stessa conigliera e mantenuti nel medesimo ambiente, col medesimo vitto vegetale. L'iniezione dell'orina veniva da noi praticata quasi contemporaneamente nei due conigli, i quali si trovavano nel medesimo periodo digestivo. La causa delle variazioni si deve perciò ricercare nei cani stessi. Ora per prima cosa diremo che, avendo osservato che là dove la tossicità era maggiore, l'orina aveva un colorito molto intenso ed un peso specifico molto alto, ossia una maggiore ricchezza di materiali solidi e di materie coloranti, volemmo ricercare se a questi si dovesse, almeno in parte, la maggior tossicità; tanto più che nelle esperienze del Bisso, nelle quali il coefficiente urotossico era minore del nostro, noi troviamo dei pesi specifici molto bassi, anche tenuto conto della quantità maggiore di orina che i suoi cani eliminavano. Però avemmo a convincerci che la tossicità non è in relazione col solo peso specifico. Infatti, riducendo tutte le singole orine ad un volume costante di 1000 cmc., e ricercando quale ne sarebbe allora il peso specifico, e comparando questo alla rispettiva tossicità, si ha la seguente tabella:

Tavola I		Tavola II		Tavola IV	
Peso specifico dell'orina	Coefficiente urotossico dell'orina	Peso specifico dell'orina	Coefficiente urotossico dell'orina	Peso specifico dell'orina	Coefficiente urotossico dell'orina
<i>Prima dell'operazione.</i>					
10048	0.538	10087	{ 0.770 0.767	10161	{ 0.765 0.780
10052	{ 0.407 0.352	10094	{ 1.010 1.027	10166	{ 1.087 1.495
10052	0.392	10100	{ 0.721 0.723		
10060	{ 0.690 0.531	10101	{ 0.961 0.672		
10072	{ 0.397 0.516	10110	{ 0.656 0.579		
0082	{ 0.833 0.583	10128	{ 1.444 1.340		
10088	{ 0.567 0.587				

Tavola V		Tavola VI		Tavola VII	
Peso specifico dell'orina	Coefficiente urotossico dell'orina	Peso specifico dell'orina	Coefficiente urotossico dell'orina	Peso specifico dell'orina	Coefficiente urotossico dell'orina
Dopo l'operazione.					
10047	0.890	10081	0.821	10051	0.473
10050	0.475	10094	1.002		0.454
10062	0.921	10098	1.493	10109	0.563
	0.909		1.829		0.935
10074	1.203	10108	1.175	10118	0.895
	1.244				
10120	1.681	10133	1.544		
	1.839		1.185		
10121	1.560	10168	1.915		
	1.128		1.903		
10128	1.860				

Come ben si vede, dopo l'operazione esiste un certo rapporto fra peso specifico e coefficiente urotossico; ma si è ben lungi dall'avere una vera proporzionalità tra l'uno e l'altro. Prima dell'operazione poi non ci è dato di riscontrare alcuna relazione costante fra questi due fattori. Servendoci poi del lavoro fatto dal dott. MAGNANIMI ⁽²⁰⁾ su questi stessi cani, vediamo ora se esiste una relazione tra la tossicità urinaria ed i vari componenti dell'orina. Riportiamo prima un quadro riassuntivo:

Data	Orina	Azoto totale	Urea	Ammoniaca	Azoto non ureico	Coefficiente urotossico
		gm.	gm.	gm.	gm.	

Cane del peso di kg. 7.500. — Prima dell'operazione.

2 VIII	$\frac{250}{1040}$	7.816	14.990	0.360	0.6304	0.428
6 "	$\frac{220}{1045}$	8.418	12.350	0.748	2.0832	0.850

Dopo l'operazione.

11 VIII	$\frac{480}{1025}$	8.686	11.536	1.5912	2.001	1.681
						1.839
13 "	$\frac{175}{1027}$	4.900	4.60	0.5355	2.317	0.809
14 "	$\frac{370}{1020}$	3.672	4.080	1.0989	0.500	1.203
						1.244
15 "	$\frac{380}{1032}$	10.64	20.55	1.1305	0.134	1.560
						1.128

Cane del peso di kg. 8. — Dopo l'operazione.

13 VIII	$\frac{290}{1034}$	8.868	12.900	1.035	2.004	1.493
						1.829
14 "	$\frac{270}{1035}$	8.790	18.900	1.549	1.0075	1.002
15 "	$\frac{455}{1037}$	14.406	24.080	1.663	1.89475	1.915
						1.903

Data	Orina	Azoto totale gm.	Urea gm.	Ammoniaca gm.	Azoto non ureico gm.	Coefficiente urotossico
<i>Cagna del peso di kg. 12.200. — Prima dell'operazione.</i>						
2 XI	$\frac{700}{1023}$	12.653	20.480	0.72905	1.816	$\left. \begin{array}{l} 0.765 \\ 0.780 \end{array} \right\}$
4 "	$\frac{640}{1026}$	15.235	24.000	0.7615	2.731	$\left. \begin{array}{l} 1.087 \\ 1.495 \end{array} \right\}$
<i>Dopo l'operazione.</i>						
7 XI	$\frac{405}{1020}$	6.1222	10.223	0.893	0.5004	$\left. \begin{array}{l} 0.563 \\ 0.935 \end{array} \right\}$
8 "	$\frac{425}{1012}$	8.000	14.100	1.041	0.573	$\left. \begin{array}{l} 0.473 \\ 0.454 \end{array} \right\}$
10 "	$\frac{215}{1026}$	4.952	7.490	0.571	0.990	0.895

Come ben si scorge, la tossicità urinaria non è in rapporto nè coll'azoto totale, nè coll'urea, nè coll'azoto non ureico. Esiste solo un certo rapporto fra ammoniaca e coefficiente urotossico, e questo noi lo troviamo costante e proporzionale in quasi tutti i casi, meno che nell'ultima cagna operata. Noi però non riteniamo che tutta la tossicità dell'orina debba essere attribuita all'ammoniaca; ma essa deve certo avere una influenza su quella; il rapporto suaccennato non ci sembra casuale.

Esaminando le cifre che ci rappresentano il coefficiente urotossico dei cani dopo l'operazione, noi troviamo le medie seguenti:

VI.	1.315716
VII.	1.43008
VIII.	0.66443

Ora, come si vede, mentre in due cani abbiamo un coefficiente urotossico di molto aumentato dopo l'operazione, in un caso esso ci si dimostrò diminuito notevolmente, tanto che mentre prima dell'operazione si avevano le cifre più alte che si fossero mai ottenute (1.03205), dopo l'operazione si ottennero delle cifre bassissime.

Come si spiega tal fatto?

Dei nostri cani noi praticammo sempre l'autopsia, per renderci conto dello stato degli organi e dell'esito dell'operazione. Ora, nei cani V e VI noi trovammo, intorno all'anello di osso che riuniva i due vasi, un processo di flogosi, il quale nell'un caso aveva completamente obliterato il lume vasale, nell'altro lasciava un canale per il quale il sangue a stento poteva ancora passare. Invece nella cagna VIII non vi era alcun indizio di flogosi reattiva intorno al tubetto ed il lume era perfettamente pervio. Si noti però che in nessuno dei tre casi ci fu dato riscontrare segni di peritonite diffusa pregressa. A confronto con questi dati dobbiamo però porre il fatto che mentre nella esperienza per la determinazione del coefficiente urotossico *nor-*

male i due primi cani non presentarono dimagramento di sorta, o quasi, invece nella cagna il peso del corpo discese da kg. 12.200 a kg. 10.700 in soli 3 giorni. Evidentemente la dieta carnea non si confaceva a questo animale, come lo prova anche la diarrea che ebbe il 3 novembre, ossia al 2° giorno di osservazione, ed il fatto che mentre dopo il 1° giorno di dieta carnea il coefficiente urotossico era press'a poco 0.76, dopo 3 giorni salì subito a 1.08, a 1.49. Ma ammesso pure che ciò basti per spiegare l'altezza del coefficiente urotossico prima dell'operazione, ci rimane pur sempre a dimostrare perchè dopo l'atto operativo l'orina si sia mostrata così poco tossica. Potrebbe supporre che essendosi avuto nei due primi la stenosi o l'occlusione della porta, i fenomeni tossici debbano venir riportati alla stasi ed all'alterazione dell'intestino; ma noi all'autopsia non trovammo nè ascite, nè imbibizione sierosa od altre alterazioni delle pareti intestinali; ed inoltre, siccome l'autopsia fu fatta molto tempo dopo compiute le nostre ricerche, così con ogni probabilità in quell'epoca, specie nel secondo cane, la stenosi della porta o non esisteva, od era molto leggera. Invece, siccome la cagna nei giorni che seguirono l'operazione presentò segni d'intossicazione (vomito, barcollamento, ecc.), si può supporre che i prodotti tossici in parte venissero ritenuti entro l'organismo ed in parte venissero eliminati per altra via (specialmente per il vomito).

Un fatto analogo è quello che si osserva nella tabella V, in cui il 18 agosto si ha, dopo l'operazione, un minimo di tossicità, che coincide con una assoluta ripugnanza del cane per il cibo. Ora noi sappiamo per le esperienze del BOUCHARD ⁽¹⁸⁾ che il digiuno aumenta della metà la tossicità urinaria, a causa della sovrabbondanza delle materie organiche incompletamente ossidate. Nel nostro caso però la ripugnanza per il cibo non era altro che un epifenomeno di uno stato generale di abbattimento e di sonnolenza, avevamo cioè a fare con una vera intossicazione; e come nell'uremia la tossicità delle urine è diminuita, così non è a meravigliare che anche in questo caso avessimo a fare con una ritenzione di prodotti tossici. Sarebbe stato interessante il vedere se, cessato quello stato di tossiemia, si sarebbe avuto un forte e rapido aumento della tossicità urinaria; ma questo non ci fu possibile sperimentare per due ragioni: 1. Perchè dopo 2-3 giorni comparve una diarrea che ci inquinò le urine; 2. Perchè, per timore di perdere il cane, noi lo sottoponemmo alla dieta lattea, in seguito alla quale rapidamente migliorò.

Nei casi di cirrosi epatica nei quali i sintomi della stasi nel territorio della vena porta si presentano solo tardivamente o non si presentano affatto, è bensì vero che gli infermi trascorrono il lungo periodo della loro malattia senza disturbi notevoli, ma ciò non basta per autorizzarci a credere che la barriera contro le intossicazioni sia l'intestino, e che solo quando questo è alterato vengano in campo i fenomeni tossici.

Nelle nefriti interstiziali croniche e nel corso dell'arteriosclerosi talora si iniettano 300-600 cmc. d'orina senza avere la morte immediata di un animale la cui massa sanguigna non eccede i 180-200 gm. (CHARRIN); eppure molte volte questi infermi giungono fino a tarda età senza molestie di sorta o solo con disturbi perfettamente trascurabili, fino al momento in cui scoppiano i fatti uremici, o fino a che una malattia intercorrente non li toglie di vita. Eppure al tavolo anatomico, nel rinvenire quei reni atrofici, si rimane

meravigliati che con tanto poca sostanza renale fosse ancora possibile uno stato di discreto benessere. Non potrebbe dirsi lo stesso del fegato? Anche in esso potrebbe accadere che le cellule che ancora restano attive venissero animate da una funzionalità esagerata, la quale bastasse ai bisogni dell'organismo fino al momento in cui, essendo le cellule esauste per il lungo ed esagerato lavoro, la loro funzione cessasse d'un tratto, facendo allora insorgere i fenomeni tossici. Quelli i quali invocano l'azione di protezione dell'epitelio intestinale quali alterazioni intestinali ci possono indicare come patognomoniche nella cirrosi epatica? In questa malattia fu riscontrata una minore lunghezza dell'intestino ed un ispessimento delle sue tuniche associato ad un ravvicinamento e talora ad un edema delle valvole conniventi.

Le cause di queste alterazioni sono:

1. Un ispessimento periflebitico delle radicole originarie della vena porta;
2. Una peritonite insidiosa, generalizzata, interessante il foglietto intestinale e le lamine mesenteriche, e che raggrinza tanto la sierosa quanto l'intestino;
3. La pressione esercitata dal versamento ascitico;
4. L'ipertrofia delle fibre longitudinali lisce dell'intestino.

Però, come ben si vede, nei casi di cirrosi epatica i quali decorrono senza ascite, parecchi di tali fattori etiologici fanno difetto. È vero che, nonostante la mancanza di gravi alterazioni anatomiche, si può sempre ricorrere all'idea di un'alterata funzionalità dell'epitelio intestinale; ma prima di ammettere ciò, bisogna avere argomenti veramente probativi.

Nei nostri primi cani noi non osservammo alterazioni intestinali; e solo nell'ultimo riscontrammo una enterocolite ulcerosa, la quale però non fu che un fatto acuto, il quale condusse a morte in pochi giorni il nostro cane. Perché dovremmo adunque attenerci ad una mera ipotesi, trascurando un dato certo quale è quello dell'aumento della tossicità urinaria dopo l'operazione?

Noi non neghiamo che nei cirrotici con disturbi circolatori nel territorio della porta, la stasi e l'alterazione dell'intestino non possano avere un'influenza sopra lo stato generale dell'infermo, ma neghiamo in via assoluta che a tale alterazione si debbano riportare tutti i fenomeni che nei cirrotici si osservano.

Del resto, se ad alcuno potrà sembrare paradossale il fatto che, ammessa la nostra teoria, i cani potessero vivere in uno stato di benessere, noi faremo osservare che l'operazione del QUEIROLO, come quella dell'ECK, non è tale da porre il fegato assolutamente fuori del circolo. Asserisce il QUEIROLO di avere un cane il quale vive nonostante che, oltre l'operazione suaccennata, sia stata praticata l'allacciatura dell'arteria epatica. Nulla però ci garantisce che in tal caso non siasi stabilito un circolo collaterale. Fino al giorno in cui o all'autopsia non si dimostrerà la perfetta e completa atrofia della glandula epatica, oppure fino a che non si vedranno gli animali sopravvivere all'asportazione *totale* del fegato, io non credo si potrà mai risolvere il problema in modo convincente.

Vediamo quel che succede nelle nostre esperienze: il sangue, carico di materiali tossici, entra nel circolo generale e viene a contatto coi vari organi. Dovranno questi risentire subito l'influenza del veleno? Io credo che ciò possa anche non avvenire. Quando nell'organismo si accumulano dei prodotti tos-

sici, non è necessario che compaiano *subito* i fenomeni di avvelenamento (noi nei nostri cani li osservammo solo una volta), poichè dalle osservazioni cliniche risulta che si può vivere parecchi giorni in perfetta anuria senza che per questo compaiano *subito* i fenomeni dell'uremia. Ora, nei nostri cani, in un tempo non molto lungo, il sangue per l'arteria epatica viene ricondotto al fegato, e quivi può avvenire, sebbene più tardivo, lo svelenamento. Nè si dovrà trascurare il potere purificatore dei reni, come fa fede l'aumento della tossicità urinaria che si ebbe nei nostri cani. Che dire poi del circolo refluo che dalle vene sovraepatiche può stabilirsi nel territorio della vena porta, circolo del quale noi potemmo convincerci per mezzo di iniezioni di bleu di Prussia praticate nella cava inferiore?

Noi però non ci siamo arrestati qui, ma abbiamo voluto studiare anche gli effetti che si hanno nei cani suddetti coll'ingestione di veleni: a tale scopo scegliemmo l'atropina. Il KOTLIAR, come già si disse, aveva determinato che nei cani con fistola di Eck e chiusura della vena porta si producono gli stessi effetti usando le medesime dosi di atropina, sia per bocca, sia per iniezione endovenosa. Noi volemmo controllare la verità di questa asserzione; ed a tale scopo ci servimmo di una cagna, la quale, dopo l'operazione, era vispa, mangiava con appetito, e non presentava affatto segni di intossicazione.

Ecco i risultati:

Cagna del peso di kg. 9.100. 31 dicembre, ore 10 ant. Introduzione nello stomaco, per mezzo di una sonda gastrica, di millgm. 2.10 di atropina in soluzione, ossia di millgm. 0.23 per chilogramma. Il polso al momento dell'esperienza è 108.

Ore 10.8' polso 130, pupille normali.

" 10.10' " 150 " "

" 10.14' " 168.

" 10.16' " 160, reazione pupillare debole. Inquietudine.

" 10.20' " 160.

" 10.21' " 180.

" 10.22' pupille un po' dilatate, ma ben reagenti alla luce.

" 10.34' " 156, stato generale normalissimo.

" 10.38' emissione di orine senza difficoltà.

La cagna passa il resto della giornata in perfetto benessere.

Dopo 6 giorni abbiamo voluto ripetere l'esperienza con una dose maggiore di atropina, ed introducemmo nello stomaco millgm. 3.64 di atropina, ossia 0.40 millgm. per chilogramma. Il polso al momento dell'esperienza batteva 136 battute per 1'.

Ore 11 polso 136.

" 11.5' " 114, irregolare. Le pupille reagiscono bene.

" 11.10' " 140, irregolare.

" 11.16' " 160.

" 11.26' " 130, pupille normali.

" 11.30' " 200.

In seguito la cagna non presentò altro di notevole.

Se si confrontano questi dati con quelli del KOTLIAR, si vede che egli con 0.3 millgm. per chilogramma nei cani *normali* ebbe una dilatazione tran-

sitoria delle pupille ed un acceleramento marcato del polso, preceduto da un rallentamento transitorio. Nella nostra cagna *operata*, noi con millgm. 0.4 per chilogramma avemmo solo un acceleramento non molto marcato, preceduto da un breve rallentamento; fecero difetto i fenomeni pupillari. Per conseguenza nel nostro caso non potemmo constatare la verità dell'asserzione del KOTLIAR, e soprattutto mancò quella forte eccitazione, inquietudine e tendenza a camminare in giro, con debolezza degli arti posteriori ed incertezza nella marcia, che il KOTLIAR dà come caratteristica nei cani operati dopo l'ingestione di atropina.

Come ben si vede, in questo caso, come per quel che riguarda il comportamento dei cani dopo l'operazione, noi ci siamo trovati in disaccordo con quanto affermarono i suddetti autori russi. Quali ne sono le cause? Di queste discuteremo in un altro lavoro, che pubblicheremo in collaborazione col dottor MAGNANIMI.

Ma, ritornando alla funzione depuratrice del fegato, diremo che bisogna fare una distinzione netta fra veleni che, come tali, vengono introdotti nel tubo gastroenterico o che vengono iniettati nel circolo generale, e quelli che si formano nell'intestino stesso. Per i primi la funzione protettrice del fegato mi pare sia abbastanza dimostrata; non così per questi ultimi, i quali, secondo alcuni, verrebbero invece distrutti dalla parete intestinale. Quali sono però gli argomenti che militano in favore dell'ipotesi dello STICK?

I. Che nei cani, dopo l'operazione del Queirolo, la tossicità dell'orina non è aumentata, e noi sopra questo punto abbiamo già bastantemente discusso.

II. Che nei cani dopo l'operazione mancano i fenomeni d'intossicazione; e noi, qui, oltre a ciò che più sopra dicemmo, aggiungeremo che, anche ammessa l'ipotesi dello STICK, subito dopo l'operazione si sarebbero dovuti avere fenomeni tossici a causa dell'alterazione dell'intestino, che necessariamente segue la chiusura temporanea della vena porta, come fa fede la diarrea sanguinolenta che in tali casi bene spesso compare. In questa condizione dell'intestino, o i veleni non si assorbono, ed allora non si devono attendere fenomeni tossici, o si assorbono, ed allora chi sarà più probabile che li neutralizzi? un intestino alterato od un fegato ancor sano e che funziona solo con un certo ritardo? Noi incliniamo naturalmente per questa seconda ipotesi.

III. Che i transudati peritoneali non sono più tossici di quelli pleurici. Ora, senza contare che a formare l'ascite, oltre al sistema portale, contribuisce anche quello generale, e che a causa delle larghe comunicazioni tra la vena porta ed il sistema della cava si deve avere un innalzamento notevole della tossicità di tutta la massa sanguigna, cosicchè la differenza dovrebbe essere ben piccola, oltre a tutto ciò si deve notare che l'albumina, la quale pur tanto contribuisce ad aumentare la tossicità dei liquidi, non è nei vari transudati sempre nella stessa proporzione. E poi chi può asserire che il liquido transudato dopo la sua formazione rimanga sempre colla stessa composizione, senza che nell'interno della sierosa avvengano processi di transudazione e di riassorbimento che ne alterino da un momento all'altro la composizione?

La mia mente male si acconcia all'idea che se un transudato si forma durante il corso di un avvelenamento acuto, per esempio per alcaloidi, si

debba continuare *perennemente* a ritrovare parte di questo alcaloide entro il liquido transudato.

E del resto quanto poco peso si possa dare a questo argomento è dimostrato dal fatto che la tossicità del siero del sangue umano è, a seconda degli autori, variabilissima, oscillando fra 10 cmc. (MASSION, RUMMO e BORDONI), 23 (LECLAINCHE e RÉMOND) e 27 (CHARRIN), e che invece il siero che transuda non conserva la stessa tossicità, avendo lo stesso QUEIROLO per il liquido peritoneale avuto le cifre di 50-80-147 cmc., ed in un ultimo lavoro dei dottori DOMENICI e GORI⁽²¹⁾ le differenze essendo ancor più notevoli. Ecco infatti le cifre comparative fra la tossicità dei transudati pleurici e quelli peritoneali, quali risultano dalle loro tabelle:

Quantità di transudato necessaria per uccidere un kg. di coniglio.

In casi di malattie epatiche		In casi di malattie cardiache	
Liquido peritoneale	Liquido pleurico	Liquido peritoneale	Liquido pleurico
cmc. 32	cmc. 24	cmc. 27	cmc. 46
" 38		" 28	
" 39	" 26	" 29	" 23
" 40	" 27	" 128	" 23
" 130		" 147	
" 131		" 150	
" 240		" 151	
" 283	" 175	" 185	
" 356	" 95	" 202	

Come si può prestar fede a risultati così variabili, nei quali l'unità di tossicità oscilla per l'ascite fra 27-356 e per i transudati pleurici fra 24 e 175?

IV. Che nei cirrotici tanto minori sono le sofferenze quanto più ampie sono le comunicazioni fra il sistema portale e quello della vena cava.

E questo si comprende bene, perchè quanto minori sono le complicazioni di una malattia, tanto minori sono le sofferenze degli infermi. Ma è pur certo che i cirrotici senza ascite muoiono col quadro dell'insufficienza epatica, ossia si comportano analogamente ad alcuni casi di nefrite cronica, e che se in essi attecchisce una malattia intercorrente, questa si presenta molto più grave che nei sani.

V. Che l'introduzione per la vena auricolare o per la vena porta della stessa dose di tossine piocianiche non produce gli stessi effetti che se è introdotta nell'intestino. Qui però è da osservare che quando si pone un veleno entro un'ansa intestinale, è impossibile che esso sfugga all'azione dei succhi del tubo digerente; ed inoltre l'assorbimento si deve fare in modo ben diverso di quando l'introduzione viene praticata direttamente nel circolo sanguigno.

VI. Che l'aspetto del fegato degli animali è diverso a seconda che prima di iniettare il veleno la mucosa intestinale venga o no alterata. E questo si

comprende, poichè quando il veleno viene assorbito rapidamente, eserciterà un'azione diversa di quando sarà obbligato a raggiungere il fegato soltanto in modo lento.

VII. Che la vaccinazione per mezzo delle tossine è difficile, se non impossibile, per la via del tubo digerente. Ma nell'intestino noi abbiamo l'azione dei succhi glandulari, alcuni dei quali, per es. i fermenti non figurati, sono veramente attivi. L'innocuità relativa delle tossine introdotte per questa via, anche senza ricorrere alle trasformazioni imposte dall'epitelio intestinale, si può attribuire alle metamorfosi dovute a questi succhi, all'azione del parenchima epatico, al difetto di assorbimento.

Del resto, per dimostrare quanta oscurità regni ancora nelle teorie della immunità e della vaccinazione, noi rammenteremo che, per es., il virus del carbonchio sintomatico (ed esso non è unico nel suo genere), iniettato nel torrente circolatorio, lungi dal provocare la morte, produce invece l'immunità; mentre se viene inoculato nel tessuto cellulare, uccide l'animale in breve tempo ⁽²³⁾.

Ne concluderemo adunque:

I. Che la vita dei cani dopo l'operazione dell'innesto della vena porta nella cava inferiore non è minacciata.

II. Che la tossicità urinaria dopo l'operazione è aumentata, a meno che il cane non presenti fenomeni di intossicazione e non elimini i veleni per altra via (vomito, feci, ecc.).

III. Che gli animali operati reagiscono come i sani all'introduzione dell'atropina nello stomaco.

IV. Che la tossicità urinaria non è in rapporto nè col N totale, nè col l'urea, nè col N non ureico, nè col peso specifico, ma è solo in un lieve rapporto colla quantità di NH_3 dell'urina;

V. Che, siccome il coefficiente urotossico varia molto da un cane all'altro, non possono paragonarsi i risultati avuti in cani diversi, ma per ogni singolo caso si deve determinare il coefficiente urotossico prima e dopo l'operazione.

VI. Che la tossicità urinaria diminuisce enormemente durante gli stati di intossicazione (vomito, ecc.), deponendo ciò per una ritenzione di sostanze tossiche entro l'organismo.

VII. Che l'operazione dell'Eck o quella del Queirolo non sono tali da scuotere la fede nell'azione protettiva del fegato contro i veleni anche di origine intestinale.

VIII. Che siccome l'intossicazione di origine microbica è dovuta alle secrezioni specifiche dei microrganismi, ossia agli alcaloidi, agli albumosi, alle diastasi, alle nucleine, alle nucleo-albumine, ecc., che esse contengono; così, pur non potendosi in linea assoluta negare che lo strato interno dell'intestino, nello stesso modo con cui agisce sulle albumine e sui peptoni, possa avere anche una limitata azione sulle sostanze albuminoidee di queste secrezioni, pur tuttavia non è dimostrato che esso agisca contro tutti i prodotti microbici, mentre dagli esperimenti finora fatti trova maggiore ragione di appoggio la dottrina dell'azione protettiva del fegato.

Letteratura.

(¹) SCHUPFER, *L'azione protettiva del fegato contro gli alcaloidi*. Bollettino della R. Accademia medica di Roma, anno XIX, fasc. V.

(²) BOUCHARD, *Leçons sur les autointoxications dans les maladies*. Paris, 1887.

(³) ROGER, *Rôle du foie dans les intoxications*. Comp. rend. de la Soc. de Biol., 13 fév.-31 juillet 1886. — *Action du foie sur les poisons*. Thèse de Paris, 1887.

(⁴) BELLATI, *La tossicità dell'urina nelle malattie di fegato*. Bollettino della R. Acc. medica di Roma, vol. XIX, 1892-93.

(⁵) SURMONT, *Toxicité urinaire dans les maladies du foie*. Arch. de méd., 1892 (febbraio-marzo).

(⁶) VILLETTI, *La metamorfosi regressiva nelle malattie del fegato, in rapporto alla tossicità dell'urina*. Bollettino della R. Accad. med. di Roma, anno XIX, fasc. VII.

(⁷) VERHOOGEN, *Recherches sur la diffusion dans l'organisme de certaines substances toxiques ou médicamenteuses injectées dans le sang circulant*. Bruxelles, 1893.

(⁸) PAWLOW, MASSEN, NENCKI e HAHN, *Die Eck'sche Fistel und ihre Folgen für den Organismus*. Archiv f. exper. Path. u. Pharm., XXXII, pag. 160, e Archives de Sc. biologiques de St.-Petersbourg, t. I, 1892, pag. 401.

(⁹) PAWLOW, *Sur une modification dans l'opération de la fistule d'Eck*. Archives des Sc. biol. de St.-Petersbourg, tom. II, 1893.

(¹⁰) KOTLIAR, *Contribution à l'étude du rôle du foie comme organe défensive contre les substances toxiques*. Arch. de Sc. biol. de St.-Petersbourg, II, pag. 587.

(¹¹) BISSE, *La tossicità dell'urina prima e dopo*

la legatura della vena porta. Bollett. R. Accad. med. di Roma, anno XXI, fasc. II.

(¹²) ZAGARI, *Sulla funzione antitossica ed antisetica del fegato*. Atti dell'XI Congresso med. intern., vol. III (Med. int.), pag. 67.

(¹³) QUEIROLO, *Sulla funzione protettrice del fegato contro le intossicazioni intestinali. Un nuovo metodo per la riunione delle vene*. Atti dell'XI Congresso med. intern., vol. III (Medicina int.), pag. 51, e Archivio di Clinica medica.

(¹⁴) ALBERTONI, *Sulla funzione protettrice del fegato*. Il Policlinico, anno I, n. 8, pag. 190.

(¹⁵) PICK, *Versuche über functionelle Ausschaltung der Leber bei Säugethieren*. Archiv f. exp. Path. u. Pharm., XXXII, pag. 382.

(¹⁶) JOFFROY et SERVEAUX, *Nouveau procédé de mensuration de la toxicité des liquides*. Arch. de méd. expér., VII, 1895, pag. 572.

(¹⁷) CL. BERNARD, *Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses*. Paris, 1857.

(¹⁸) BOUCHARD, *Influence de l'abstinence sur les variations de la toxicité urinaire*. C. R. 102, pag. 1127.

(¹⁹) CHARRIN, *Poisons de l'organisme (Poisons de l'urine)*. Paris.

(²⁰) MAGNANIMI, *Le modificazioni del ricambio azotato dopo l'innesto della vena porta colla vena cava inferiore*. Il Policlinico, vol. III-M, 1896.

(²¹) DOMENICI e GORI, *Sui caratteri differenziali fra essudati e transudati*. Arch. ital. di Clinica medica, 1895, pag. 218.

(²²) CHARRIN et CASSIN, *Dès fonctions actives de la muqueuse de l'intestin dans la défense de l'organisme*. Arch. de physiologie, 1896.

(²³) BOUCHARD, *Traité de pathologie générale*. Paris, 1896, vol. II, pag. 335.

II.

ISTITUTO DERMO-SIFILOPATICO DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. R. CAMPANA

Delle glandole linfatiche.

Semiologia e valore semiologico di esse nelle malattie sifilitiche
e della pelle.

CONTRIBUZIONE CLINICA E SEMIOLOGICA

per il dott. **MARIANO CARRUCCIO**, aiuto

I.

L'esame delle glandole linfatiche, per ricercarne le alterazioni in sè od in correlazione coi tessuti vicini, ha un grande interesse nello studio clinico di molti morbi infettivi locali e generali; quindi il poterne determinare i caratteri, in tutte quelle regioni ove è possibile un adatto esame di esse, è opera utile e vantaggiosa, specialmente se si riflette che finora non vi sono degli studi semiologici indirizzati al detto scopo.

Il sistema linfatico, per le sue condizioni anatomiche, è quello che presenta maggiori anomalie numeriche e morfologiche degli altri sistemi dell'organismo umano; per cui di esso l'anatomia ci insegna, ma non ci può insegnare tutto quello che è pei singoli casi: per questo sistema quindi bisogna fare un po' di anatomia anche sul vivente.

Una glandola linfatica normale, pei suoi caratteri di grandezza e consistenza, non deve essere accessibile al palpamento. Quando si rivela al palpamento è cresciuta di volume o per lo meno ha mutato consistenza, divenendo più dura di un tessuto connettivo sottocutaneo, nello stato normale, di persona giovane.

Coll'avanzarsi dell'età le glandole linfatiche tendono a farsi più piccole e dure.

Nell'esame delle glandole linfatiche noi possiamo servirci di due dei mezzi fisici attualmente usati in semiologia: dell'*ispezione*, cioè, e del *palpamento*.

Non è che gli altri metodi di ricerca semiologica non possano portare il loro contributo per la precisa determinazione di una qualsiasi alterazione delle glandole linfatiche; ma essi non sono utili in tutti i casi: lo sono solo allora quando entrano delle complicate alle alterazioni glandolari, che possono rendere il processo assai vario e non diagnosticabile. Allora, per esempio, vi può essere bisogno dell'ascoltazione per constatare se all'alterazione glandolare vada congiunta una lesione vasale dei vasi arteriosi o venosi, così pure vi può essere bisogno della percussione nelle regioni sopraclavicolari, nelle inguinali, nelle sottoascellari; se in caso di alterazioni glandolari vadano com-

plicati processi traumatici, recenti o di antica data, che possano aver dato luogo a spostamento di tratti di visceri provvisti d'aria. Dicasi lo stesso pel metodo di combinate pressioni sui vasi sanguigni e di contemporanea ispezione, palpazione ed ascoltazione, per constatare le variazioni inerenti all'organo ammalato ed ai suoi rapporti coi vasi centrifughi, od arteriosi, e centripeti, o venosi, della regione.

Qui non è che noi vogliamo parlare della semiologia nel caso di una semplice e parziale alterazione chirurgica: di questa i libri di chirurgia si occupano estesamente; ma vogliamo parlare del modo di ricercare le alterazioni di primo grado, che in seguito ad un'alterazione locale, ad una infezione, si possono produrre in una o più glandole linfatiche, così da nascerne un primo grado di alterazione differente in qualche qualità fisica, secondo la differente natura della causa. Son questi gradi minimi di alterazione, che vogliono essere rilevati e vagliati per trovare un aiuto nella diagnosi, nel pronostico e nell'indirizzo terapeutico medico o chirurgico di un determinato fatto morboso.

Il primo mezzo, cioè l'ispezione, non trova la sua applicazione molto di frequente; ed occorrono circostanze speciali, o nell'alterazione glandolare, o nell'organismo che ne è sede, o in ambedue, affinché esso ci possa dare utili criteri nell'esame dei suddetti organi.

Il mezzo più positivo lo si ha nel palpamento, che deve essere indirizzato:

1. A ritrovare le glandole alterate;
2. Alla determinazione dei caratteri fisici di queste alterazioni.

Il palpamento delle glandole linfatiche, per conseguire il primo scopo, deve esser fatto con tal metodo, da non lasciare alcun punto impalpato; devesi, cioè, praticare la ricerca (nelle regioni in cui è possibile), facendo eseguire, alle dita delle mani, un metodico palpamento di tutta la superficie che è oggetto della nostra osservazione. Ciò si consegue facendo questo palpamento in guisa da seguire, coi polpastrelli delle dita, tante linee rette, parallele, ad eguale distanza, e distanti fra loro quanto è la superficie di un polpastrello di un dito.

Eseguendo questo palpamento per linee longitudinali e trasversali, in modo da far cadere sotto le dita tutta intiera la regione in esame, si avrà via facile per ritrovare dove sono glandole che, pei loro caratteri fisici, si sieno rese accessibili alla nostra osservazione.

La ricerca delle glandole linfatiche, per mezzo del palpamento, si pratica colle dita di ambedue le mani, e più precisamente coi polpastrelli delle ultime quattro dita. Nelle regioni che si prestano, l'esame si esegue contemporaneamente sia a destra che a sinistra, oppure in un sol lato e poi nell'altro (regione occipitale, cervicale posteriore, laterali ed anteriore del collo, sottomascolari, parotidiche, mastoidee e sopraclavicolari, pettorali anteriori, laterali, sottoascellari, inguinali, crurali, della coscia, del poplite, della piccola pelvi, dal retto sull'uomo, dalla vagina nella donna). Le quattro dita che servono a tale esame si applicano, quasi unite insieme, nella regione da esaminare. Come ho detto, si fanno seguire, a queste dita, delle linee il più possibilmente rette, ravvicinate e parallele fra loro: linee che devono percorrere, da un estremo all'altro, la regione in esame.

Ritrovata la sede di glandole linfatiche alterate, bisogna determinarne i caratteri di *forma, volume, consistenza, mobilità, rapporto cogli organi vicini, aderenze fra loro e colle parti vicine, aspetti speciali*.

Bisogna considerare poi i detti caratteri in rapporto alle parti della glandola: cioè alla *periferia, al centro, a tutta la massa glandolare*.

Forma. — La glandola linfatica può, nelle diverse condizioni patologiche in cui cade sotto la mano dell'osservatore, presentarsi sotto varie forme, sebbene non molto numerose. Così, noi potremo riscontrare che quest'organo ha assunto forma *rotonda*, di una vera sfera, oppure, ciò che più facilmente avviene, che non sia così matematicamente rotonda, e sia *rotondeggiante*; e può essere *elissoidale*; ma non essendo facile riscontrare la forma di una vera elissi, noi la diremo *ovoidale*, o a forma di *mandorla*. Una forma non di rado assunta da una glandola linfatica è quella quasi *faccettata*. In alcuni casi richiama esattamente alla memoria la forma della testa di uno spillone, di una lente; la forma di un fagiuolo ed anche di una noce avellana, di una noce comune, di un uovo; e può essere appiattita, o globulare sensibilmente, quasi sferica. Queste diverse forme rispondono, specialmente pel collo e per gl'inguini, a stati speciali della glandola: la glandola è appiattita nei processi flogistici, di essa glandola, cronici e delle malattie croniche di cui è sintoma anatomico la tumefazione di detta glandola. Quando questi processi flogistici cronici non sono più in azione nella glandola, la parte che si detumefà più facilmente è sovente la parte midollare di essa, per cui questa appare come un sacchetto, a pareti dure ed a contenuto scarso e non duro, come diremo parlando della consistenza di essa.

I processi che si svolgono in un modo acuto, o quasi, in una glandola, danno facilmente luogo ad ingorgo sferoidale od ovale di essa. Si vede, in queste glandole, avvenire quello che accade per la milza, negli ingorghi acuti istantanei di quest'organo.

Meno frequentemente poi si può riscontrare una glandola linfatica con superficie percorsa da solchi e divisa in lobi, o che presenti suddivisioni di altra forma.

Volume. — Per riguardo al volume, possiamo dire che esso è assai vario, e che, secondo i gradi di questa varietà, esso è la espressione, non di rado, di un processo piuttosto che di un altro. Si possono stabilire, come limiti approssimativi, da quello di un grano di frumento o di una lente, a quello di un arancio o ad un pugno di adulto, e più, forse, quando non sia la risultante del turgore di un sol ganglio.

Consistenza. — Il palpamento delle glandole linfatiche può far rilevare consistenza molto varia; ed una stessa glandola può offrire consistenza differente nelle sue parti, cioè nella periferia, nel centro, od in un tratto qualsiasi; e si potrà osservare una glandola che avendo consistenza piuttosto dura alla periferia, si presenti molle, o molle pastosa al centro; meno facilmente si potrà verificare il contrario: il rammollimento alla periferia, ordinariamente, è tale da essere segno di raccolta liquida, con presenza, o no, della fluttuazione, della spostabilità del liquido, ecc.

Mobilità. — È un carattere di molta importanza e che nasce, in gran parte, dagli altri caratteri che si ricercano in una glandola linfatica: cioè la forma,

il volume, la consistenza, il rapporto e lo stato degli organi vicini (adiposità sottocutanea notevole, edema, cicatrici, retrazioni di tessuti, indurimenti flogistici, neoplastici) e le aderenze; alle condizioni che posson far variare la mobilità di una glandola linfatica si deve aggiungere principalissima la sede della glandola stessa.

Più facilmente la glandola sarà mobile, in mezzo ai tessuti in cui si trova, se essa avrà assunto forma rotondeggiante, od ovoidale, od altra forma simmetrica; dimensioni non molto notevoli, e consistenza, a preferenza, dura o simile a quella del lobo del naso. Per riguardo, poi, ai rapporti cogli organi vicini, si può ritenere che una glandola linfatica sarà tanto più mobile quanto minori cause di alterazioni saranno intervenute, o nei tessuti, o nella glandola stessa. Devesi però fare eccezione per l'infezione sifilitica, la quale, dando alla glandola linfatica una speciale durezza, la rende, sotto la pressione delle dita, nelle regioni in cui i tessuti lo consentono, più spostabile del normale. Le regioni poi che consentono la maggiore mobilità alle glandole linfatiche, indipendentemente da altre cagioni, sono le sottomascellari, le regioni anteriori del collo, le epitrocee, le clavicolari, le costali, le inguinali e le crurali.

L'esame delle glandole per essere completo, quando deve essere rivolto a tutte le glandole linfatiche di regioni palpabili dell'organismo, vuol esser fatto partendo dalle regioni alte del corpo, e, venendo, man mano alle più basse.

I linfatici delle parti molli del cranio si raccolgono nelle glandole auricolari anteriori e posteriori, che debbono essere ricercate le prime al davanti del meato uditivo esterno, le seconde nelle vicinanze dell'inserzione mastoidea dello sterno-cleido-mastoideo.

I linfatici delle parti molli della faccia, del pavimento della bocca e della lingua, si raccolgono nelle glandole sottomascellari, varie di numero, e che trovansi lungo il margine inferiore della mascella inferiore.

Seguono le glandole cervicali superficiali che ricevono i linfatici superficiali della regione anteriore e posteriore del collo e delle reti linfatiche delle regioni più profonde delle cavità nasali, faringeali, boccali e della faccia.

Queste glandole, nei loro gruppi principali, sono: una glandola tra la parte superiore della parotide e l'orecchio, presso il processo zigomatico; altra sita un poco più innanzi; una glandola presso la base della mascella al lato esterno della vena facciale; glandole sottomascellari; glandole vicino al muscolo sterno-cleido-mastoideo presso l'inserzione mastoidea; glandole sul margine interno dello sterno-cleido-mastoideo; glandole sulla parte posteriore del muscolo occipitale.

Noi cominceremo a dare le nozioni come esaminare le glandole linfatiche dell'occipite, della regione cervicale e delle regioni posteriori del collo. Le glandole linfatiche di queste regioni, sebbene anatomicamente distinte, pure si possono comprendere in una sola ricerca: infatti ricercheremo la glandola occipitale nella parte mediana di una linea che segue il limite inferiore del cuoio capelluto, le cervicali lungo una zona verticale che dai processi laterali delle vertebre cervicali scende in giù comprendendo gran parte dei gangli delle regioni laterali del collo. A questo scopo si impiegheranno i polpastrelli delle ultime quattro dita di ambedue le mani, che applicate contemporaneamente nella regione occipitale e cervicali si faranno scorrere dall'alto al basso anche ai lati delle vertebre cervicali sulle regioni e ai lati dei margini posteriori dello sterno-cleido-mastoideo. L'infermo potrà essere situato all'in piedi di fronte

all'osservatore, o meglio seduto, facendo assumere al capo delle inclinazioni favorevoli a rendere meno tesi i tessuti cutanei e muscolari delle regioni in esame.

La presenza delle glandole preauricolari si constaterà palpando immediatamente al dinanzi del trago, e le glandole, ove sieno rilevabili, potranno corrispondere esattamente alla parte mediana del medesimo, o qualche poco più in alto, o più in basso. Si potranno anche rilevare colla sola ispezione qualora tali glandole assumano grandezza mediocre e si presentino in un individuo poco provvisto di tessuto adiposo sottocutaneo.

Le glandole postauricolari, non infrequenti a palparsi, debbono essere ricercate anch'esse contemporaneamente per mezzo dei polpastrelli delle dita dietro il padiglione delle orecchie, sulle apofisi mastoidee; potranno trovarsi al disotto della cute, sull'osso, nel qual caso potranno anche vedersi, se di un certo volume, ma più facilmente si troveranno alla inserzione dello sternocleido-mastoideo. Le dita, indice, medio ed anulare, dovranno perciò percorrere la regione postauricolare, e precisamente quella che corrisponde alla porzione mastoidea dell'osso temporale.

L'esame per le glandole laterali del collo deve essere esteso anche sulla faccia, dove, presso il mento, nella superficie anteriore della mascella, sulla branca orizzontale, non sotto di essa, vi possono essere glandole linfatiche tumide, in caso di sifiloma delle labbra (Sifiloma primario. — Oss. n. 1).

Le glandole linfatiche sottomascellari possono trovarsi rilevabili lungo tuttò il margine inferiore del mascellare e nel cavo sopraioideo.

Il palpamento di dette glandole sottomascellari deve essere fatto infossando le dita sotto il mento, e facendo prendere all'infermo acconce posizioni della testa, che facciano rilasciare la tensione della cute del collo.

Nei casi in cui sono piccole queste glandole e sfuggevoli, ed interessa determinarne la tumefazione, con termini precisi, è bene ricorrere alla palpazione combinata, dal collo e dall'interno della bocca, comprimendo con i polpastrelli delle dita, sulla base della bocca, al di sotto, ai lati della lingua, presso alle tonsille.

Tutti i linfatici poi del capo e del collo, unitamente a quelli della laringe, faringe, della tiroide, dei muscoli profondi del collo, sono in relazione diretta od indiretta con le glandole peritracheali e sopraclavicolari, che possono trovarsi abbastanza numerose nelle due fosse sopraclavicolari.

È facile la ricerca delle glandole linfatiche nelle due fosse sopraclavicolari, dove, negli individui con nutrizione molto scaduta, se ne potrà rilevare qualche carattere con la sola ispezione; palpando con le dita, occorrerà seguire una linea parallela al margine interno della clavicola, $\frac{1}{2}$ cm. circa all'indentro, premendo un po' in basso nella fossa clavicolare.

Le glandole linfatiche che hanno sede nell'ascella, per lo più numerose, raccolgono i linfatici della metà corrispondente del torace e del braccio. Si comprende, da ciò, quante cause differenti, per sedi, si dovranno tenere presenti nel ricercare la cagione delle tumefazioni che si possono constatare in queste glandole; più di tutto le cagioni morbose che si esplicano sull'albero polmonale e tessuti connettivali e sacchi sierosi adiacenti.

Per le regioni sottoascellari la ricerca dovrà esser fatta così: palpare a mano distesa facendo tenere il braccio ad angolo retto sul corpo e l'avambraccio semiflesso. L'estremità delle dita devono esser dirette nella direzione dell'apice del cavo e colla mano palpare dall'alto in basso, sulla parete toracica e poi sull'omero.

La glandola epitrocleare raccoglie i linfatici del braccio e dell'avambraccio e della mano.

Nelle regioni epitrocleari la ricerca delle glandole va eseguita con una certa accuratezza, essendo forse questa la regione che offre maggiore difficoltà all'accertamento dell'esistenza o no di dette glandole, le quali, in condizioni normali dell'organismo, non sono di tale grossezza e consistenza da cadere sotto l'osservazione del palpamento. E d'altra parte non è difficile, se, come si è detto, la ricerca non è fatta con metodo esatto, cadere in errore per la presenza, nelle suddette regioni, di altre parti anatomiche che possono simulare le glandole epitrocleari.

L'osservatore dovrà far ripiegare alquanto l'avambraccio sul braccio, e qualora esamini la parte destra, sostenere l'arto del paziente, afferrandolo al polso, colla sua mano destra, e praticare l'esame colla mano sinistra; il contrario qualora esamini la regione epitrocleare sinistra: si dovrà palpare sul terzo inferiore del braccio, nella direzione che segue una linea che parte dal mezzo del fondo dell'ascella e perviene all'epitroclea. Facendo trascorrere le quattro dita piccole della mano in questa direzione, mentre il pollice scorre, facendo contropressione, sul braccio preso a palpare, si riesce allo scopo. Se ne possono incontrare da due a tre, disposte a catena, dall'alto in basso. Questo palpamento, dall'alto in basso, mette al sicuro anche da errori che si possono incontrare muovendo le dita in senso trasversale, nel qual caso un fascio di tendini e di nervi si presta a darci la illusione della esistenza di corpi rotondeggianti in quella regione.

Potrà essere utile, in alcuni casi, praticare il palpamento sui margini e sul dorso delle prime costole; e si potranno rintracciare gangli molto piccoli, di consistenza cartilaginea, appiattiti e facilmente spostabili in individui con sifilide e più con scrofola ossea delle costole, o delle pleure.

I linfatici degli arti inferiori si versano nelle glandole linfatiche inguinali, crurali e pelviche, fatta eccezione di una parte dei linfatici, che partono dal piede e si raccolgono nelle glandole poplitee.

Le regioni inguinali e crurali possono essere esaminate contemporaneamente ad ambedue i lati, stando l'infermo in letto, ma l'esame si potrà anche praticare, tenendo in piedi il paziente e collocandosi l'osservatore di fianco, palpando colle dita della mano destra a destra, e della mano sinistra a sinistra, al disopra dell'arcata di Poupart e al disotto di essa, seguendo anche il perimetro del triangolo di Scarpa.

La ricerca delle glandole si farà palpando nel modo già detto nella parte generale; cioè prima facendo un palpamento sistematico da ritrovare tutte le glandole tumide, poi eseguendo il palpamento per singola glandola, palpando in guisa che si cerchi di discernere quello che è sopra da quello che trovasi disotto delle aponevrosi, specialmente del fascialata, perchè si sa

bene che tutte le glandole linfatiche di questa regione sono sopraaponevrotiche; la glandola cosiddetta di Rosenmüller si è quella che mette in comunicazione la vascolarità linfatica delle glandole inguinali colla vascolarità delle glandole linfatiche pelviche, mediante la via di passaggio che vi è tra le parti sopraponevrotiche e le parti sottoaponevrotiche, mercè la scissura falciforme la quale forma il termine inferiore della direzione del cosiddetto canale crurale. Nella regione inguinale non è raro che si deva applicare la ricerca colla percussione e coll'ascoltazione semplice, o, mista alla palpazione, nonchè accompagnata da sforzi di cammino, di spremere, da quelli che vengono osservati. Le ernie, in queste regioni, e qualche caso di aneurisma, sono fatti da tenersi presenti, come pure la non fuoriuscita dei testicoli.

II.

Venendo a parlare delle cause morbose che più di frequente esplicano la loro azione sulle glandole linfatiche e che imprimono a questi organi caratteri speciali, parleremo anzitutto delle alterazioni glandolari dipendenti da infezione sifilitica.

Come è noto, la sifilide è causa di ingorghi generalizzati e localizzati, ed i cui caratteri anatomici possono riassumersi nei seguenti:

1. facilità maggiore, ad ingorgarsi, dei gangli delle regioni laterali e posteriori del collo; sottomascellari, ascellari, epitroclei, inguinali e crurali, più di rado quelli delle regioni pettorali e delle altre regioni precedentemente enumerate;

2. tali gangli hanno grandezza varia, da una piccola fava ad una mandorla, raramente raggiungono quella di una noce; sono a preferenza ovoidei (*forma amigdaloides*), sono liberi dai tessuti circostanti, facilmente spostabili, con cute sovrastante inalterata, di durezza un po' elastica, come giovane tessuto di cicatrice (*resistenza medullare*);

3. hanno inoltre un carattere speciale quasi costante, quello cioè di palesarsi in regioni simmetriche e superficiali;

4. gli ingorghi glandolari da sifilide hanno sviluppo piuttosto rapido e contemporaneo in diverse regioni del corpo, senza sintomi di dolore; non suppurano nè si presentano con fasi di rammollimento, se non quando intervenga un processo settico, o una fase gommosa nella glandola, od un processo di infezione caseosa;

5. la loro durata è in relazione colla durata della infezione sifilitica, ma dopo un lasso di mesi, essi non di rado assumono i caratteri degli ingorghi glandolari, dati da stimoli, che vengono a ripetersi per lungo tempo, ed a riprese, in una glandola.

Ecco alcuni esempi di alterazioni delle glandole linfatiche nella sifilide recente:

Sifiloma iniziale al labbro superiore. — Leonora C., di anni 14, nativa di Marino, donna di casa. Ha genitori viventi e sani e due fratelli.

È mestruada da due mesi. Ha avuto contatti con un uomo. Venti giorni addietro notò la comparsa di una piccola tumefazione al labbro superiore a destra, la quale alterazione si coprì ben presto di una crosticina ed andò sempre crescendo.

Attualmente sulla mucosa del labbro superiore a destra, a $\frac{1}{2}$ cm. dalla commessura delle labbra, ed occupante in tutto lo spessore il labbro suddetto, si nota un sollevamento papuloide della grandezza di una piccola avellana, di forma ovoidale un po' irregolare, a margini netti ben delimitati, a superficie erosa dell'epitelio e bagnata da liquido sieroso purissimo; la consistenza di detta tumefazione è duro-elastica ed è indolente alla palpazione. Sul margine anteriore del mascellare inferiore destro nella porzione mediana si palpa una ghiandola linfatica di forma rotonda, grossa circa quanto una avellana, a superficie liscia, consistenza dura, spostabile; i tessuti attorno sovrastanti all'osso si presentano alquanto induriti.

Nella regione preparotidea, presso il processo zigomatico si palpa un'altra ghiandola, più piccola della precedente, dura, a superficie liscia, rotondeggiante, poco mobile.

Queste due ghiandole non si palpano a sinistra.

A destra, all'interno del margine inferiore del mascellare inferiore e presso la base della mascella, si palpa un gruppo di ghiandole della grandezza e forma d'una noce avellana, dure, lisce e spostabili. A sinistra si palpano pure ghiandole coi caratteri delle suddette.

Nulla nelle regioni epitrocleari.

Le ghiandole ascellari e le inguinali d'ambo i lati non presentano nulla di anormale, ma sono palpabili, dure e cresciute di volume — si palpano con difficoltà, avendo la inferma cute molto tesa e resistente, e pannicolo adiposo sottocutaneo sufficiente. Sulla superficie cutanea si notano alcune macchie di color rosso rameico, scompaiono alla pressione, di forma irregolare, grandi quanto un cece o poco più e non rilevate dalla circostante cute; se ne trovano varie sulla cute dell'addome e dei fianchi, alcune altre sulla parte alta del torace.

Organi interni normali.

Sifilide costituzionale recente; sifiliderma papuloso, roseola di ritorno, panadenopatia; ulcere settiche vulvari; edema linfatico, con lieve elefantiasi secondaria delle grandi labbra, ecc. — Carmela B., di anni 28, maritata, da Ripi.

Donna di costituzione e nutrizione abbastanza buone, sviluppo scheletrico regolare in parte, meno che nelle ossa del cranio e degli estremi articolari degli arti; masse muscolari e pannicolo adiposo sufficientemente sviluppati; cute di color bianco sporco, piuttosto spessa.

Sulla cute esiste una eruzione piuttosto scarsa, formata da macule e da papule.

Nelle regioni latero-posteriori del collo, tanto a destra che a sinistra, sonvi alcune ghiandole linfatiche un po' ingrossate, dure, rotondeggianti, lisce, spostabili. Un ganglio più piccolo di un cece, coi caratteri suddetti, si riscontra all'angolo destro del mascellare inferiore. In corrispondenza di ambedue gli epitroclei sonvi due gangli rotondi, duri, lisce, facilmente spostabili, grandi, quello di sinistra, quanto un cece; quello di destra, un po' meno. Agli inguini si hanno varie ghiandole ingorgate, dure, indolenti e lisce, di varia forma, e le cui dimensioni vanno da quelle di un fagiolo a quelle di una piccola avellana.

Sifiliderma papuloso lenticolare perianale e vulvare; erosione granulosa del muso di tinca. — Fazzi A., di anni 24, maritata.

Nutrizione generale dell'inferma, discreta; pannicolo adiposo sottocutaneo, poco abbondante; sistema muscolare, bene sviluppato; scheletro, regolare.

Sul tronco si osserva una eruzione maculosa.

Nella regione cervicale e nelle regioni laterali del collo, qualche piccolo ganglio della grandezza di un cece, a forma rotondeggiante; nel cavo ascellare destro, una tumefazione di forma ovalare, della grandezza di una piccola noce; ed in ambedue le regioni inguinali, delle tumefazioni della grandezza di una piccola avellana. Queste tumefazioni hanno superficie liscia, uniforme, non aderente alla cute soprastante; di consistenza dura, omogenea; sono indolenti alla palpazione.

III.

Come terza parte trattiamo dell'adenite gommosa, valendoci principalmente degli studi del prof. CAMPANA, che ha descritto per primo la forma clinica di questa alterazione, e di uno studio del dott. G. SANGUINETI, eseguito nella Clinica del prof. CAMPANA.

Il localizzarsi delle manifestazioni tardive della sifilide nelle glandole linfatiche non è un fatto di puro interesse casuistico, cioè non ha solo importanza sotto il punto di vista che la sifilide si localizzi più in un organo che in un altro, più in un tessuto che in un altro; ma esso ha un interesse patologico ed uno terapeutico: *patologico*, perchè non è facile pensare a questa manifestazione della sifilide nelle glandole, quando queste sono sempre tocche da altra alterazione della sifilide medesima, e perchè una lesione cosiddetta *gommosa* può simulare processi glandolari d'altra natura; mentre se ben riconosciuta e per tempo come tale, può essere sottoposta a conveniente ed efficace *terapia*, la quale non si ottiene ove non si tratti di questa forma speciale d'adenopatia sifilitica.

Il concetto anatomico patologico dell'età non virulenta della sifilide, fondato sull'osservazione che i sintomi inerenti ad esso dovessero avere un carattere neoplastico, non esclude la possibilità di una nuova localizzazione nelle glandole linfatiche, tanto più che viene accennata dagli studi dei moderni anatomisti.

Volendo noi intanto ricercarne la dimostrazione nei fatti clinici, non crediamo fuor di proposito esaminare, avanti tutto, le ragioni per le quali tali forme ed altre sono potute passare dimenticate fino ad ora.

E per verità non sapremmo vederne altrove che tenendo conto e della facilità con cui esse possono andar confuse con lesioni d'altra origine, e della rarità con la quale si sogliono ritrovare. Nè si può ovviare a quell'errore quando non si consideri tutto l'andamento clinico delle forme sifilitiche, e quando non si voglia ritenere che come può insorgere, nel periodo gommoso della sifilide, una gomma di molti altri organi, possa anche insorgere una gomma di una glandola linfatica, senza che la scrofolo o qualche cagione comune vi abbia alcuna parte. (2, 3).

Così pure, d'altro canto, non si può negare la rarità di queste localizzazioni, la quale è causata, crediamo, e dalla difficoltà di accumularsi di diversi processi in uno stesso organo, onde gangli iperplasici e, più, atrofici, non possono facilmente infiammare e dar luogo a neoproduzioni, come farebbero tessuti sani; e da una legge di compenso, che si riscontra nel processo sifilitico, per la quale vediamo prima attaccati certi tessuti, poi altri senz'ordine di precedenza, ma in guisa che i primi ad essere lesi, come le glandole linfatiche, la cute, successivamente non vengono presi o per poco e circoscrittamente.

Osteoperiostite gommosa con necrosi e sequestro (fronte). Gomma sottocutanea della palpebra destra. Ulcerazione residuale gommosa della faccia. Osteo-periostite gommosa della settima costola sinistra (1879). Poi *Adenite gommosa* (1889). — M. S., d'anni 26, nubile. Anni 1879-80 e '89.

L'inferma non sa dirci di qual malattia sia morto il padre di lei; crede però che sia stato affetto da malattie veneree, poichè può accertare che la madre ne fu conta-

giata. All'inferma, secondo dice di aver sentito raccontare, pochi giorni dopo la nascita, si presentò un'eruzione cutanea, che persistè a lungo sul suo capo.

Nell'età di sette od otto anni soffrì di frequente cefalea; a 12 anni, dolori alle gambe, che persisterono per più mesi. Dopo qualche anno ebbe arrossimento e gonfiore agli occhi con deterioramento della vista. Nell'età d'anni 19 rimase incinta, e nel quinto mese di gestazione osservò un'escrescenza sulla parte inferiore del gran labbro destro. Partorì una femmina che dopo un paio di settimane morì. Cinque anni or sono le si manifestarono eruzioni ulcerose in buon numero all'interno delle grandi labbra, le quali scomparvero dopo una sessantina di giorni; ebbe poco dopo dolori al capo, bruciori alla gola, e le si arrestò il flusso mestruo; tre anni or sono le si manifestò una tumefazione sulla fronte, che andò gradatamente aumentando sino a raggiungere il volume di un uovo di gallina; riparò in quest'ospedale, nel quale le fu incisa la tumefazione e le venne prescritta la cura d'ioduro di potassio. Essa cicatrizzò dopo pochi mesi. Qualche tempo dopo s'accorse di tumefazioni all'avambraccio destro, clavicola sinistra, sullo sterno e, più tardi, sul torace posteriormente; le quali rammollirono, s'ulcerarono ed in parte cicatrizzarono. Dalla cicatrice che portava sulla fronte, cominciò un gemizio di liquido — si formò una piaga. Si presentarono poi varie soluzioni di continuità, con perdita di sostanza, in diverse regioni della faccia: come, alla regione sopraorbitale sinistra, alla regione palpebrale destra, parotidea e zigomatica e pinna del naso nello stesso lato.

Stato attuale (dicembre 1879): Scheletro ben conformato, nutrizione scarsa, masse muscolari flosce, mucose visibili pallide, colorito della pelle pallido, elasticità della stessa normale, tessuto sottocutaneo scarso, temperatura e secrezioni cutanee normali.

All'esame dell'inferma si osservano lesioni in diverse parti del corpo, fra cui una sulla regione frontale, alquanto verso il vertice; altra sulla regione sopraorbitaria sinistra; altra sulla regione palpebrale, sulla parotidea, zigomatica e pinna del naso del lato destro, ed altra sul torace. Di esse quella che osservasi sulla parte mediana della regione frontale si presenta sotto l'aspetto di una larga soluzione di continuo con perdita di sostanza, che s'approfonda fino all'osso, circondata da tessuti cicatricei sparsi in tutta la periferia per l'estensione di circa tre centimetri.

Questa depressione è riferibile non solo alle parti molli, ma anche all'osso sottostante. La soluzione di continuo, che è nel centro, si presenta della lunghezza di cinque centimetri circa e di due e mezzo di larghezza, a margini assottigliati, fimbriati e insozzati di pochissima quantità di un materiale purissimo. Forma il fondo di questa perdita di sostanza l'osso frontale, che nella parte centrale, per la estensione di circa due terzi della porzione scoperta, si presenta annerito, scavato ai margini, con perforazioni puntiformi alla superficie; premendo su quest'osso, si nota che è mobile, e dal disotto di esso esce un liquido purissimo filamentoso, non dell'apparenza del pus ordinario, ma mucoide.

Asportato questo tratto di osso mobile, si vede costituito da una massa necrotica di cinque centimetri in lunghezza e di due di larghezza, e dello spessore di $\frac{1}{2}$ centimetro. La superficie inferiore di quest'osso si mostra scabra, coperta da essudato simile a quello che gemeva all'intorno dell'osso. Nella superficie messa allo scoperto esiste un tessuto di granulazione facilmente sanguinante, il quale si perde insensibilmente con la parte sana. Nella parte mediana di esso, toccasi la lamina profonda del tavolo osseo resistente, liscia, regolare; nella parte antero-inferiore vi si riscontra egualmente, ma meno resistente ed alquanto infossato; in alto si nota un infossamento maggiore, che è della grandezza del polpastrello d'un dito; nel fondo di questo tratto si sente una resistenza ossea non ben manifesta.

Oltre di questa lesione se ne riscontra altra nella regione sopraorbitaria sinistra, alquanto verso l'esterno.

Anche in questa l'osso è allo scoperto. Introducendo lo specillo sotto le parti molli, nei punti marginali, si osserva un distacco delle medesime di circa un centimetro in ogni

direzione; inoltre si nota che la superficie dell'osso alterata è separata da quella dell'osso sano vicino da una soluzione di continuo non ben precisabile in tutti i punti. Introducendo lo specillo in alcune di queste interruzioni, si rende mobile l'osso e si solleva alquanto, mentre geme da questa scontinuità un materiale purulento, di apparenza mucoides. Attorno a questa lesione la cute presenta vecchie cicatrici aderenti alle ossa.

Sulla cute del cuoio cappelluto si osservano cicatrici lisce, piane, della grandezza da una lente ad una moneta di due centesimi. Sulla regione parotidea e zigomatica si notano due perdite di sostanza superficialissime, con fondo granuloso di forma irregolare. Sulla regione palpebrale destra osservasi una tumefazione che interessa tutta la palpebra; nel mezzo è rossa, molle, poco calda, con perdita di sostanza irregolare, crateriforme, a margini ripiegati all'interno.

Infossando lo specillo, si nota che esso si approfonda in una cavità estesa a tutta la tumefazione, di tre centimetri in lunghezza ed uno in larghezza.

Sulla pinna destra del naso vi ha una perdita di sostanza rotondeggiante, del diametro di due centimetri, a margini irregolari, sanguinante e circondata da un'alone rosso fosco.

Altre lesioni si notano sotto forma di cicatrici, le quali interessano o la sola cute od anche i tessuti sottostanti. La superficie di esse è per lo più piana, bianca, liscia, lucida, alquanto raggiata alla periferia, dove si nota un colore più oscuro della cute normale; sono rotondeggianti. Di queste ve ne ha una sulla clavicola sinistra, una sul manubrio dello sterno a sinistra, una posteriormente sul torace.

Alcune cicatrici sono profonde come quella della regione latero-esterna dell'avambraccio destro, la quale è infossata in molti punti ed è aderente qua e là alle aponevrosi sottostanti. La cute è tanto assottigliata che fa trasparire una vena sottostante. Altra cicatrice profonda è sul corpo dello sterno, verso destra, dove essa aderisce alquanto all'osso, che presenta una perdita di sostanza alquanto profonda.

Sulla regione della settima costola sinistra, in corrispondenza dell'ascellare media, s'osserva una tumefazione della grandezza e forma di un uovo di Colombo, a cute intatta molle fluttuante, la quale s'addentra nell'osso, tanto da potersi limitare i margini dell'osso medesimo. Essa è dolorosa alla pressione. In corrispondenza e al disotto del malleolo interno sinistro si nota un'altra cicatrice, che presenta i caratteri delle prime.

I *gangli linfatici inguinali* sono induriti, aumentati in volume, duri, multipli, rotabili. I *gangli latero-cervicali* sono ingranditi ed in alcuni tratti schiacciati, della grandezza di un cece.

Nella bocca dell'inferma s'osserva che gran parte del palato molle è distrutta; una cicatrice ne limita la porzione residuale, della quale la parte destra è aderente al fondo del faringe; sul palato duro si vede una perdita di sostanza, di forma ovale, della grandezza di una piccola noce avellana, nel mezzo di cui s'avanza un brano d'osso necrosato, del quale si riesce ad estrarne un pezzo della grandezza d'un fagiuolo.

L'ammalata lascia la Clinica dopo circa tre mesi, guarita delle lesioni locali e migliorata nella nutrizione generale, avendo fatto uso soltanto di qualche polvere antisifilitica del Pollini e più di 30 iniezioni ipodermiche di bicloruro d'idrargirio e preso circa 150 grammi d'ioduro di potassio. La sua fisionomia è ricomposta tanto per la cicatrizzazione delle molte lesioni, come per adatta protesi dentaria palatina applicata all'inferma.

La stessa M. S. si presenta novamente nel corrente anno (1889) alla Clinica dermosifilopatica e si fa la seguente diagnosi:

Sifilide costituzionale antica; anemia; ipotrofia; cicatrici da antiche lesioni gommose sifilitiche; stato atrofico di molte glandole linfatiche; linfadenite gommosa.

La regione inguinale sinistra è lievemente tumida; vi si palpano molte glandole linfatiche cresciute di volume e di grandezza, e forma come una buona noce avellana.

S'osserva pure una soluzione di continuo ovalare, della grandezza di una moneta di due centesimi, che prende la spessezza della cute e del connettivo sottostante e mette allo scoperto una cavità poco profonda, tappezzata da un tessuto biancastro, il quale fa massa comune con una glandola linfatica sottoposta, tumefatta, della grandezza d'una noce, schiacciata dall'avanti all'indietro. Accanto a questa soluzione di continuo, verso l'interno, si nota una tumefazione come una noce avellana, a cute rosea e perforata in un punto, dalla quale perforazione, premendo, fuoriesce una piccola quantità di materiale purissimo gommoide, piuttosto denso, giallo-rossastro, sotto di cui si palpa anche una glandola tumefatta, che è unita con la massa di tessuto biancastro descritta precedentemente.

Marzo 26: Estirpazione della detta glandola e medicazione antisettica. La descrizione anatomica di detta glandola vien data qui appresso.

Aprile 7: S'incominciano le iniezioni ipodermiche di sublimato corrosivo all'1 %.

Aprile 13: Oltre la iniezione, prende l'ioduro di potassio da 1/2 grammo a 2 grammi.

Maggio 5: Le lesioni dipendenti dall'asportazione ed ulcerazione spontanea dell'adenite gommosa son perfettamente cicatrizzate, come pure la nutrizione è molto migliorata. Abbandona l'ospedale.

Riportiamo l'esame istologico, eseguito dal dott. SANGUINETI col dott. RISSO nel gabinetto della Clinica diretta dal prof. CAMPANA:

Trattavasi di una glandola linfatica, della regione inguinale sinistra, presa da gomma sifilitica e riguardante l'inferma dell'osservazione clinica precedente.

Essa fu asportata, perchè essendo avvenuta la fusione gommosa di molte altre glandole linfatiche della stessa regione, ed esistendo degli scollamenti sottocutanei, la persistenza di quella glandola avrebbe difficoltà la completa cicatrizzazione.

Asportata praticando una piccola incisione della cute, tra le perforazioni cutanee esistenti, ed aiutandone col dito il distacco delle parti vicine, essa si presentava della grossezza di una buona noce avellana.

Prima di essere tagliata, si presentava coi seguenti caratteri: di forma lievemente ed irregolarmente ovale, qua e là tempestata da qualche piccolo bitorzolo, piuttosto dura, senza punti di rammollimento e senza esistenza di cavità dalle quali si fosse già versato un qualche liquido patologico. Al taglio era roseo-giallastra, e, premuta, non dava quasi sangue, nè liquido citrino, come linfa, ma poco siero e qualche granulo di detrito giallastro, che si staccava, dietro pressione, da qualche tratto della superficie del taglio.

Indurita, parte in alcool assoluto e parte in liquido di Müller, venne poscia inclusa in paraffina e sezionata al microtomo, per ricerche micologiche ed istologiche.

Vennero eseguite delle colorazioni con ematossilina, ma particolarmente ne furono fatte molte per la ricerca del bacillo della sifilide, col metodo di Lüstgarten, e con quello di Deutrielept, che si vale, in dette ricerche, di un procedimento simile a quello per la dimostrazione del bacillo tubercolare, o d'altri colori d'anilina, con decolorazione a mezzo di tenui soluzioni acide.

Torneremo poi su queste ricerche, per ora notiamo i fatti istologici che hanno un notevole interesse.

Con un esame a piccolo ingrandimento si constata: notevole aumento di elementi simili a leucociti, specialmente nella parte centrale, dove i setti dei cordoni midollari sono ispessiti. Molti di questi elementi non sono più regolarmente colorabili coi soliti mezzi di ricerca, non presentano nucleo, presentano protoplasma granuloso ed irregolare: molti sono ridotti in piccoli frammenti, tanto nella parte centrale o midollare della glandola come nella parte periferica o follicolare della medesima. Si osservano ispessite le fibre connettivali che formano il reticolo follicolare, come le trabecole dei cordoni midollari.

I vasi sanguigni presentano pareti ispessite specialmente nella membrana interna, cosicchè molti appaiono quasi occlusi.

Questo ispessimento nei vasi più grandi si vede benissimo provenire dall'intima. Circonda questi vasi così obliterati un notevole ispessimento ed infiltramento dell'avventizia — che si estende soventi in un largo perimetro, ciò specialmente presso l'ilo, nella periferia della glandola e nei seni midollari. Scarsi i capillari nella periferia.

Chi legge il ZIEGLER (*Trattato d'anatomia patologica*, traduzione del prof. ARMANNI) naturalmente trova indicato che “ le infiammazioni delle glandole linfatiche istologicamente non presentano alcuna particolarità. L'accumulo di cellule rotonde nei follicoli, nei cordoni follicolari e nelle vie linfatiche suole essere molto significante; anche la capsula e lo stroma dell'ilus sono infiltrati di cellule. „

Ormai è risaputo che anatomicamente il processo d'infiltrazione sifilitica che dà luogo al granuloma, non è differente, nella forma cosiddetta eritematosa, come nella tardiva, che per la fase necrobiotica in massa che subisce una forma tardiva; sia che essa si conservi come una massa caseificata dura, sia che essa cada in rammollimento dando luogo ad un prodotto filamentoso, liquido, simile a soluzione di gomma; e perchè nella forma eritematosa, ove non intervengano altre cagioni irritanti, non esiste alcuna alterazione capsulare (Vaida) mentre quest'alterazione capsulare in quelle forme più tarde, o schiettamente gommose, esiste, ed è soventi manifesta anche macroscopicamente.

Ora, mentre è rara questa necrobiosi in massa nelle forme cosiddette eritematiche, ove è più frequente la necrobiosi elementare, di ciascun elemento, la quale o non dà evidenti lesioni macroscopiche, o si manifesta sotto forma d'una ulcerazione che distrugge via via il tessuto neoprodotto — questa caseificazione in massa e la endoarterite noi l'abbiamo trovata nel caso esaminato, per cui questa forma l'abbiamo definita, dal lato anatomico, per *gommosa*.

Ci siamo intrattenuti un poco sulle particolarità anatomiche di una gomma e di una manifestazione condilomatosa per venir a dire: che se è vero il principio che a misura che la sifilide invecchia presenta lesioni più gravi, conseguenza dei prodotti, diciamoli così, venefici che emanano dal batterio della sifilide medesima, i quali hanno le stesse proprietà di molte altre sostanze lesive della nutrizione dei tessuti e dei vasi, come per esempio l'alcoolismo; — dall'altro canto notiamo che la differenza anatomica tra una gomma ed un condiloma, nei propri effetti, sta appunto in questa esistenza di obliterazioni vasali, la quale è cagione, nella gomma, di caduta in necrosi in massa di larghi territori di tessuto; mentre nelle lesioni sifilitiche di giovane data gli elementi cadono ciascuno per conto proprio in necrobiosi, sol perchè l'effetto lesivo a distanza, o in vicinanza, del bacillo sifilitico, toglie vitalità a ciascun elemento isolatamente.

S'intende che se in una gomma non intervenga necrosi in massa, il tessuto può vivere ancora ed organizzarsi in tessuto fibroso.

Da quanto ho detto mi son preparato la via alla distinzione clinica ed anatomica delle forme di adeniti gommose, cioè:

1. *Adenite gommosa*, propriamente detta.
2. *Adenite gommosa fibrosa*.

Ma, come è naturale, altre cagioni possono predisporre il tessuto di un ganglio linfatico a risentire irritazioni esterne: la scrofola, la tubercolosi, stati di predisposizione ed ingorghi iperplastici adenolinfatici (costituzione strumosa). Ma queste altre cagioni vogliono essere tenute presenti da chi parli di tutte le adenopatie semplici e miste, e non da chi discorre dell'adenopatia gommosa.

La quale vuole essere distinta da quelle poliadeniti iperplastiche che sogliono essere prodotte nelle glandole di un individuo sifilitico per l'azione di irritanti settici, chimici, ecc., esercitatisi sulla cute o mucosa vicina.

(*Continua*).

III.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PISA

diretto dal prof. A. MAFFUCCI

Contributo all'anatomia patologica delle perniciose

per il dott. EZIO BENVENUTI, assistente

Mi sono deciso a pubblicare alcuni casi di perniciosa malarica, che ho avuto in questi ultimi tempi l'occasione di studiare sotto il rapporto anatomicopatologico, sia perchè pochi, quantunque ricchi di casistica, sono i lavori fatti in questo senso, in massima parte dalla Scuola italiana, sia perchè rare occorrono le infezioni di tal genere nella nostra provincia, in cui non si ha l'esuberanza di materiale degli altri luoghi, dove la malaria regna endemica.

Sento prima di tutto il dovere di esternare la più viva riconoscenza all'illustre mio maestro, prof. MAFFUCCI, il quale è stato verso di me prodigo di autorevoli consigli ed avvertimenti.

*
* *

Oltre alle due forme classiche d'infezione malarica, terzana e quartana, messe in rapporto dal GOLGI ⁽¹⁾ col ciclo evolutivo di due differenti specie di parassiti, havvi un altro gruppo di febbri, che si differenziano evidentemente da quei due tipi fondamentali, sia per il loro decorso più o meno irregolare, o la loro maggior gravità e tendenza ad assumere caratteri perniciosi, sia per la loro più grande resistenza all'agente terapeutico specifico o l'occorrere loro più frequente piuttosto in certe stagioni dell'anno che in certe altre. Se però l'attenta osservazione clinica aveva già da molto tempo rilevato l'esistenza di queste speciali forme d'infezione palustre, che nel loro quadro si staccano nettamente dalle altre, la loro etiologia è stata, fino a poco fa, oscura, e lo è in parte tuttora, malgrado gli studi accurati e costanti dei molti ricercatori che si dettero, fin dalla scoperta di LAVERAN, a investigare quali fossero la morfologia e la biologia del parassita o dei parassiti che potevano per avventura esserne le cause. E, a questo riguardo, grande è la discrepanza fra i patologi: alcuni, per esempio, attribuiscono alle semilune le febbri a lunghi intervalli, le quali vengono invece da altri considerate come semplici febbri recidivanti (BIGNAMI) ⁽²⁾, o come altrettante serie di accessi interrotti dall'intervento terapeutico e legate qualche volta anche ai parassiti della terzana (PES) ⁽³⁾, o quartana (VINCENZI); CELLI e GUARNIERI ⁽⁴⁾ mettono in rapporto le febbri irregolari collo stadio dei corpuscoli falciformi, CANALIS con le forme semilunari, che LAVERAN ⁽⁵⁾ dice d'aver trovato anche nella terzana e quartana comuni, FELETTI e GRASSI ¹⁰ attribuiscono alla *Laverania malariae*, ANTO- LISEI e ANGELINI all'ematozoo falciforme; GOLGI ⁽⁶⁾ ne fa un grande gruppo

di febbri a tipo clinico multiforme, che non si può per ora basare sopra un dato ciclo del parassita; per SACHAROFF ⁽⁷⁾ invece esse rappresenterebbero un'unica malattia (*febris meridiana*) causata dai parassiti degli ematoblasti (DANILEWSKY); MANNABERG ⁽⁸⁾ ha riscontrato egualmente nelle perniciose le semilune, che attribuisce alla copulazione di 2-4 corpi ameboidi, mentre per altri quelle devono essere riguardate come forme sterili senza verun valore causale in rispetto all'accesso febbrile (MARCHIAFAVA, BASTIANELLI, BIGNAMI). MARCHIAFAVA e CELLI distaccarono poi dalle febbri invernali-primaverili, rappresentate in massima parte dalla *terzana* e *quartana* comuni, un gruppo separato di febbri estivo-autunnali, distinte da caratteri clinici e da specie parassitarie differenti, poi più particolarmente studiate da MARCHIAFAVA e BIGNAMI ⁽⁹⁾, i quali vi descrissero due diverse forme cliniche, la quotidiana e la *terzana maligna*. A questa distinzione vennero da molte parti fatte delle serie obiezioni; e prima di tutti naturalmente la scuola di LAVERAN, con la sua affermazione della unicità e polimorfismo del *Plasmodium malariae*, si oppose a questa speciale classificazione, la quale trovò anche in Italia degli oppositori non meno valorosi, capitanati dal BACCELLI ⁽¹⁰⁾ e dal GOLGI, per il quale ultimo l'opinione di MARCHIAFAVA e BIGNAMI non sarebbe giustificata dal reperto parassitario.

Comunque sia, da nessuno vien negata la caratteristica gravità di queste febbri, le quali danno luogo, spesso e volentieri, ad accidenti perniciosi: varie sono state fino ad ora le cause invocate a spiegare tale speciale malignità, e prescindendo dalle vecchie idee di TORTI, GRIMAUD, ALIBERT, MAILLOT, TROUSSEAU, FRERICHS, KELSCH, BAUDIN, BARD, ecc., oggi la maggior parte degli osservatori si trovano d'accordo nell'attribuirle al numero enorme di parassiti nel sangue e alla loro tumultuosa attività di riproduzione e consecutivi disturbi di circolo e di nutrizione: alcuni poi danno, a questo riguardo, molta importanza a speciali prodotti tossici del parassita, genialmente intraveduti per la prima volta dal BACCELLI ⁽¹¹⁾, il quale ammise che nella sporulazione si mettesse in circolo una sostanza tossica, causa diretta dell'accesso febbrile, e propose perciò le iniezioni intravenose di chinino, che poi, in mano dei medici pratici, hanno dato così notevoli risultati nei casi gravi, in cui la somministrazione del rimedio per bocca o anche per via ipodermica, non avrebbe potuto con tanta rapidità e intensità neutralizzare l'azione patogena, sia del parassita, sia della sua probabile tossina: ed è a questa che, secondo l'illustre clinico di Roma ⁽¹²⁾, si dovrebbe la *discrasia chimica*, al *plasmodio* la *discrasia morfologica*. GOLGI ⁽¹²⁾ è della stessa opinione, ammettendo che la durata del parossismo febbrile sia probabilmente in rapporto coll'eliminazione dell'emotossina, e in questo concetto si accordano molti ricercatori (MANNABERG, PEN-SUTI, ROQUE e LEMOINE, BOINET), mentre altri o la mettono in dubbio, o la negano recisamente (TORTI e ANGELINI) ⁽¹³⁾.

In qualunque modo avvenga, sia il parassita, siano i suoi prodotti tossici, si creano nell'organismo colpito dall'infezione palustre una serie di disturbi e di lesioni anatomico-patologiche, che cercherò di riassumere in breve. E primo di tutti a risentirne è il sangue, poichè è in esso che vive e vegeta il plasmodio, e più particolarmente l'emazia, nella quale esso produce modificazioni *morfologiche* e *biochimiche* (MARCHIAFAVA e BIGNAMI), mentre i globuli rossi super-

stiti sono i più resistenti (CUTORE) ⁽¹⁴⁾: da parte delle cellule bianche del sangue si hanno: leucocitosi transitoria, più pronunciata nella malaria cronica e nelle recidive (BABES e GHEORGHIU) ⁽¹⁵⁾, e attivi processi di fagocitismo, specie nell'infezione acuta: la percentuale dell'emoglobina (ROSSONI) e il numero dei globuli rossi (DIONISI) ⁽¹⁶⁾ subiscono negli accessi malarici notevole diminuzione, come pure la stessa densità del sangue (VIOLA) ⁽¹⁷⁾. In quanto al pigmento che si forma in quantità più o meno abbondante, i più credono ch'esso sia di origine ematogena (NEUMANN, MARCHIAFAVA, CELLI, BIGNAMI), e che una parte di esso contenga ferro e un'altra parte no (BIGNAMI e STIEDA).

Oltre alle alterazioni del sangue, anche il sistema cardio-vascolare, che con esso e con l'elemento parassitario è in così intimo rapporto, sia che questo circoli attivamente o ristagni negli organi interni, è pure nello stesso tempo interessato, tanto nella sua fine capillarità, quanto nei grossi vasi e nel centro stesso della circolazione: e insieme colle classiche lesioni degli endotelî dei capillari, particolarmente del fegato, sono state descritte, nell'infezione malarica acuta o cronica, aortiti circoscritte (LANDOUZY, BUREAU) ⁽¹⁸⁾, o *aortites en plaques* (LANCERAUX) ⁽¹⁹⁾, flebiti delle vene periferiche (CHASTANG) ⁽²⁰⁾, o viscerali (RIGOLLET) ⁽²¹⁾, angine di petto (SIGALEA) ⁽²²⁾, miocarditi (ALBENOIS, SBRANA) ⁽²³⁾, endocarditi, insufficienze mitraliche funzionali (RAUZIER) ⁽²⁴⁾ e altre cardiopatie di origine palustre (BAUDIN, HALLION), che LAVERAN crede accidentali e dovute piuttosto a tutt'altra causa.

Anche i centri nervosi sono egualmente, il più delle volte, invasi dal parassita malarico, che tende, nelle forme acute e gravi, ad accumularsi nella sottile loro rete capillare, dando luogo ad alterazioni funzionali e nutritive dei loro elementi, le quali ci offrono la spiegazione della sintomatologia multifforme e degli svariati disturbi da parte del sistema nervoso, rilevati dai diversi osservatori (MARCHIAFAVA, BASTIANELLI e BIGNAMI) ⁽²⁵⁾, LAPLANE ⁽²⁶⁾, BOINET e SALEBERT) ⁽²⁷⁾. Nei nervi periferici sono state descritte, prescindendo dalle forme dispnoiche, cardialgiche, gastralgiche, ecc., assai di frequente nevralgie massime del V^o, o vere nevriti, per lo più degli ischiatici, fino a simulare il quadro della tabe (SINGER, COMBEMALE) ⁽²⁸⁾, AREZZI) ⁽²⁹⁾, o agli arti superiori (PAOLETTI) ⁽³⁰⁾, o polinevriti (BRAULT).

Nella milza si sono notati, a seconda del decorso dell'infezione malarica, un tumore acuto, che si spiega evidentemente con l'attiva distruzione di emazie in circolo, accompagnata, secondo alcuni, dalla stasi portale (GUARNIERI) o dal fagocitismo splenico (MARCHIAFAVA e BIGNAMI), e un tumore cronico, in cui lo sviluppo connettivale prende il predominio con atrofia consecutiva della polpa (KELSCH e KIENER, LAVERAN, HERTZ, BIGNAMI).

Nel fegato KELSCH e KIENER ⁽³¹⁾ descrivono, oltre all'iperemia flegmatica, un'*epatite parenchimatosa miliare o nodulare* e una *cirrosi palustre*, che distinguono in *insulare* e *anulare*. LAVERAN nega invece queste forme parenchimatose, e ammette una congestione infiammatoria con dilatazione dei capillari e accumuli linfoidi negli spazi portalì, riscontrati poi anche da KLEBS, HERTZ, STIEDA ⁽³²⁾, ecc., sotto forma di piccoli focolai flogistici; FRERICHs descrive, oltre a questi, dei numerosi stravasi nel connettivo; RIGOLLET un'endoperiflebite prelobulare; GUARNIERI ⁽³³⁾ nella sua Monografia sull'istologia patologica del fegato nella malaria fa una minuta descrizione delle lesioni di

quest'organo nell'infezione acuta, fra le quali prevalgono i fatti di fagocitismo e le alterazioni degenerative delle cellule epatiche: tale reperto è stato poi da BIGNAMI ⁽³⁴⁾ confermato nelle perniciose. Nell'infezione cronica si ha nel fegato una proliferazione più o meno abbondante del connettivo interstiziale fino alla produzione, secondo alcuni, di una vera cirrosi volgare (LAVERAN, TOMMASI, CANTANI, CARDARELLI), o ipertrofica (LANCERAUX).

In quanto alle lesioni dei reni che possono aversi nell'infezione malarica, KELSCH e KIENER le distinguono in *iperemie flegmasiche*, fra cui comprendono la *congestione ematurica* o *emoglobinurica* e l'*iperemia con tendenza allo induramento sclerotico* o all'*ipertrofia epiteliale*, e in vere *nefriti diffuse glomerulari* o a *granulazioni di Bright*. BIGNAMI descrive nelle perniciose alterazioni più o meno avanzate dei tubuli, specie contorti, con reperto parassitario molto scarso. In questi ultimi tempi sono stati pure da molti osservatori riferiti casi clinici di nefriti palustri acute e croniche (KRAWKOW ⁽³⁵⁾, ROSS ⁽³⁶⁾, STEFANOWICZ ⁽³⁷⁾); non di rado poi si è rilevato, durante il parossismo febbrile o anche dopo la sua estinzione, *emoglobinuria* fino alla *nefrite ex haemoglobinuria* (BASTIANELLI e BIGNAMI) ⁽³⁸⁾, o *ematuria* (WOLDERT) ⁽³⁹⁾ e assai di frequente alla fine degli accessi una *poliuria insipida*, ritenuta come eliminativa (REM-PICCI e CACCINI) ⁽⁴⁰⁾, o come un fenomeno critico della convalescenza (MOSSE) ⁽⁴¹⁾: come pure più raramente sono state notate nelle forme gravi *peptonuria* (ASCOLI) ⁽⁴²⁾, o *glicosuria* passeggera (SOREL) ⁽⁴³⁾, (MILLOT) ⁽⁴⁴⁾, o persistente (VERNEUIL). Delle diverse sostanze contenute nelle urine dei malarici è stato riscontrato l'aumento dei cloruri durante l'accesso (REM-PICCI e CACCINI) e dei fosfati nel periodo apiretico (REM-PICCI e BERNASCONI) ⁽⁴⁵⁾, mentre l'azoto e l'ammoniaca si mantengono in relazione coll'elevazione più o meno alta della temperatura (v. LINBECK) ⁽⁴⁶⁾.

Nei polmoni può l'infezione palustre esser causa di disturbi di maggiore o minore entità: e sorvolando su quei pochi casi di bronchite attribuiti alla malaria (DUCHEK, GRAESER) ⁽⁴⁷⁾, tre sono soprattutto le forme polmonari che in essa sono state descritte: la *febbre intermittente pneumonica* o *piressia pneumopalustre* (GRASSET), la *pneumonite comune*, complicata alla malaria, e la *pneumonite postmalarica* (HADJI COSTA) ⁽⁴⁸⁾: di queste la prima è quella sulla cui interpretazione si discute da molto tempo, e oggi la questione si può dire in gran parte risolta: alcuni arrivano a negarla assolutamente, perchè può venir confusa con la *forma abortiva* delle polmoniti genuine (SÉE), o con la *polmonite ricorrente* (JACCOUD), indipendenti dalla malaria; i più credono invece che si tratti di una semplice congestione discrasica (BACCELLI), o vasomotoria (SOREL, DE BRUN) ⁽⁴⁹⁾, dovuta alla melanemia (KELSCH), o alla tossina malarica (LELIÈVRE) ⁽⁵⁰⁾, o alla speciale localizzazione del parassita malarico (GOLGI). LANDOUZY ⁽⁵¹⁾, SOKOLEWSKI, DUBA, ecc., hanno riferito casi di *pseudotubercolosi palustre*, simili alla intermittente pneumonica; GRALL ammette che lesioni di tal genere possano aversi piuttosto alla base del polmone che all'apice, per la periepatite e perisplenite concomitanti. BIGNAMI descrive nelle perniciose, oltre a numerosi parassiti endoglobulari nei capillari alveolari insieme con leucociti e macrofagociti globuliferi o pigmentiferi, piccole emorragie o focolai di bronco-polmonite, specie nella perniciosa comatosa. Comunque avvenga però, qualunque si sia la forma di tali affezioni del polmone, il reperto paras-

sitario è stato fino ad ora negativo in quanto al plasmodio della malaria, mentre è stato quasi sempre rinvenuto in questi casi il diplococco di Fränkel (MARCHIAFAVA, GUARNIERI, MASSALONGO).

Il midollo delle ossa subisce pure profonde modificazioni nell'infezione malarica cronica e acuta, in special modo nelle perniciose: nei suoi vasi si ha un accumulo, per lo più enorme, di parassiti e negli elementi della polpa si effettuano processi di fagocitismo e di rigenerazione dei globuli rossi (BIGNAMI).

Il tubo gastroenterico può parimente essere interessato nel processo infettivo malarico, e, in certi casi, dare per sé stesso un'impronta caratteristica alla forma clinica (perniciosa colerica): in queste circostanze si sono riscontrati i capillari, specie della mucosa dello stomaco e dell'intestino, iniettati di parassiti, fino ad aversi necrosi superficiali e infiltrazioni parvicellulari secondarie (MARCHIAFAVA ⁽⁵²⁾, BIGNAMI), e nelle fecce anche globuli rossi contenenti plasmodi mobili (BASTIANELLI e BIGNAMI). PENSUTI ⁽⁵³⁾ riporta un caso di atrofia primitiva dell'intestino in seguito alla malaria.

Nella cute sono state descritte nell'infezione palustre forme eritematose, scarlattiniformi, orticaria, porpora (SIMON), melanodermie (CARDARELLI, MOSCATO), eritemi nodosi (MONCORVO), macchie vinose o violacee (LORIGA) ⁽⁵⁴⁾, ecc.: nell'occhio oftalmie intermittenti (LOPEZ) ⁽⁵⁵⁾, paralisi oculari, cheratiti (KIPP) ⁽⁵⁶⁾, iriti (RAYNAUD) ⁽⁵⁷⁾, amaurosi sine materia o a base anatomica (iperemie, emorragie), nevriti ottiche (PONCET), neuroretiniti (MACNAMARA) ⁽⁵⁸⁾, ecc.

*
* *

Fatta così una succinta esposizione delle alterazioni anatomico-patologiche che sono state dai diversi ricercatori descritte successivamente nell'infezione malarica, specialmente acuta, riporto qui in breve i reperti anatomici e istologici dei cinque casi di pernicioza da me studiati.

In quanto alla tecnica, mi sono servito dei comuni mezzi di fissamento e di indurimento: dei piccoli pezzi dei vari organi, tolti dal cadavere circa 24 ore dopo la morte, furono immersi nel liquido di Müller, nell'alcool assoluto, nel sublimato, nel liquido di Hermann: le sezioni vennero colorate con litiocarminio, vesuvina, ematossilina eosinica, bleu di metilene ed eosina, liquido di Biondi, rosso-magenta di Grüber (soluzione acquosa satura): tanto quest'ultimo, usato insieme coll'auranzia (BIGNAMI), a cui io ho aggiunto una egual parte di eosina, quanto il bleu di metilene coll'eosina, mi hanno dato, nella colorazione dei plasmodi, i risultati più soddisfacenti: dopo accurata disidratazione attraverso gli alcool, e rischiaramento in xilolo, esse vennero montate in balsamo. Alcune sezioni poi di sistema nervoso centrale e periferico furono colorate anche coi metodi di WEIGERT, PAL, MARCHI e ALGERI, NISSL, come pure dei piccoli pezzi di cervelletto e cervello si immerse prima nella miscela osmio-bicromica e quindi nella soluzione di nitrato d'argento, secondo il metodo rapido di GOLGI.

Riassumo tutti insieme i reperti anatomici, poichè hanno fra loro molti punti di somiglianza, mentre riferirò distintamente uno per uno i reperti istologici, tra i quali esistono notevoli differenze.

Cervello. — Anemia e colorito plumbeo o ardesiaco della sostanza cerebrale, ora più (Oss. II) ora meno (Oss. III) evidente, a seconda del diverso interessamento di quest'organo: sostanza bianca, untuosa al tatto, tempestata in certi casi di piccole emorragie puntiformi (Oss. II).

Milza. — Fortemente ingrandita, di consistenza molle, talora fluttuante, capsula tesa, di frequente con tracce di perisplenite, polpa di colorito rosso-nerastro, si spappola e fuoriesce con la massima facilità dalle trabecole.

Fegato. — Volume spesso un po' aumentato, consistenza diminuita, in alcuni punti completamente molle in alcuni casi (Oss. II, III e IV), di colorito rosso-bruno, talora con qualche macchia tendente al giallastro: nei grossi vasi è contenuto sangue abbondante, denso, nerastro.

Reni. — Presentano il più delle volte di notevole, oltre la stasi, i limiti fra la porzione corticale e midollare confusi (Oss. I e V) o del tutto scomparsi (Oss. II, III e IV), e le due sostanze, specie la prima, appaiono di colorito grigio-pallido o giallastro.

Polmoni. — Nella maggioranza dei casi tutto si limita alla congestione e all'edema, talora focolai di broncopolmonite (Oss. I e V), che il controllo sperimentale mi ha dimostrato causati dal diplococco di Fränkel.

Cuore. — Per lo più nessuna lesione apparente, in certi casi leggero sfiancamento delle pareti (Oss. II) e flaccidezza delle carni (Oss. IV).

Stomaco e intestino. — Iperemia della mucosa, talora di colorito ardesiaco, o con piccole emorragie sottomucose e ulcerazioni superficiali, con leggiera iperplasia delle glandule del Peyer e dei follicoli agminati (Oss. III).

Midollo delle ossa. — Molto rammollito, di colorito rosso-scuro.

*
* *

I OSSERVAZIONE. — *Perniciosa comatosa*, in vecchio malarico, preceduta da alcuni attacchi di febbre terzana comune: morte al primo accesso, dicembre 1893.

Cervello: edema perivasale e pericellulare: forte pigmentazione delle cellule piramidali: nei capillari numerosi parassiti endoglobulari in vari stadi di sviluppo, col predominio delle forme giovani pigmentate, scarsi globuli rossi normali, leucociti mono- e polinucleati, in parte melaniferi, prevalenti nelle vene, rigonfiamento e pigmentazione degli endotelî: deposito di blocchi giallastri nello spessore delle pareti vasali, sia nelle cellule endoteliali dell'intima dei capillari, sia nelle fibrocellule muscolari della media o nella avventizia dei vasi più grandi.

Milza: ispessimento della capsula e dei setti: nella polpa, cellule bianche del sangue in grande quantità con uno o più nuclei, per lo più cariche di pigmento, numerose emazie in gran parte invase dal parassita, che di rado si trova anche libero, macrofagociti melaniferi, globuliferi, plasmodiofori: pigmento libero, diffuso, con tendenza ad accumularsi attorno ai vasi e ai setti, endotelî pigmentati: iperplasia degli elementi della polpa e dei follicoli.

Fegato: aumento del connettivo negli spazi portalì con accumuli linfoidi e deposito di pigmento in alcuni punti: nei capillari degli acini abbondanti leucociti mono- e polinucleati con e senza pigmento, emazie sane o di rado invase dal parassita, qualche granulo di pigmento libero: endotelî rigonfi, carichi di pigmento, contenenti talora parassiti liberi o endoglobulari, o emazie necrotiche, o anche leucociti: cellule epatiche ripiene di pigmento biliare, con rigonfiamento torbido in certi punti: cellule di Kupfer pigmentate: nei grossi rami della porta leucociti melaniferi o normali, cellule endoteliali pigmentate, distaccate,

in via di degenerazione, qualche rara forma parassitaria endoglobulare, emazie sane: nelle vene sopraepatiche pure leucociti, macrofagociti, globuli rossi, cellule endoteliali.

Reni: si hanno le note istologiche di un processo interstiziale cronico, a cui si sono aggiunte leggiere alterazioni parenchimali acute: nei vasi intertubulari leucociti, macrofagociti, leggiere pigmentazione dei glomeruli.

Polmoni: capillari dei setti alveolari dilatati e ripieni di cellule bianche in gran parte cariche di pigmento, globuli rossi, in discreto numero invasi dal parassita, qualche cellula endoteliale libera o macrofagocita nei vasi più grossi: qua e là nel polmone sinistro focolai di bronco-pneumonite, in cui gli alveoli si presentano ripieni di un essudato costituito specialmente da leucociti polinucleati, di frequente melaniferi, e da cellule polmonari sfaldate, pigmentate, scarse emazie sane, macrofagociti contenenti, oltre al pigmento, una o più cellule bianche di diverso aspetto in via di degenerazione, e tutti questi elementi sono poi impigliati in una fitta rete di fibrina: nei diversi alveoli prevalgono ora gli uni ora gli altri di questi elementi, in alcuni si ha una vera pneumonite disquamativa.

II OSSERVAZIONE. — *Perniciosa delirante cardialgica*. Individuo robusto: ha contratto l'infezione malarica un anno prima: è trasportato all'ospedale in preda all'attacco pernicioso: nella sintomatologia predominano il delirio e l'ambascia precordiale: morte al 2° accesso, luglio 1896.

Cervello: dilatazione degli spazi linfatici attorno ai vasi e alle cellule nervose: tutti i capillari, specie la rete finissima della sostanza grigia, sono iniettati da una enorme quantità di parassiti endoglobulari, con grande prevalenza delle forme adulte, fra le quali numerose le caratteristiche rosette e le altre ultime fasi della sporulazione, e insieme con questi cellule bianche in gran parte melanifere, scarse emazie sane e pigmento libero: piccole emorragie capillari in mezzo alla sostanza bianca, formate da globuli rossi interamente normali; granulazioni giallastre nello spessore delle pareti vasali.

Milza: nelle maglie della polpa globuli rossi in gran numero, la maggior parte invasi dal parassita in varie fasi evolutive, alcuni con caratteri necrotici o in via di disfacimento, abbondanti leucociti mono- e polinucleati, di varia forma e grandezza, per lo più ripieni di pigmento, taluni in via di degenerazione, parassiti liberi, macrofagociti melaniferi, plasmodiofori, globuliferi, pigmento libero, endoteli pigmentati: nelle lacune e nei capillari predominano i globuli rossi invasi, nelle grosse vene, leucociti, cellule endoteliali libere o macrofagociti e emazie in gran parte sane: leggiere iperplasia degli elementi della polpa e dei follicoli.

Fegato: negli spazi portalì connettivo giovine in alcuni di essi; nei capillari degli acini leucociti mono- e polinucleati con e senza pigmento, globuli rossi normali, scarsi parassiti endoglobulari: cellule endoteliali ingrandite, deformate, in parte distaccate dalle pareti dei capillari, assumono talora l'aspetto di enormi macrofagociti contenenti col pigmento anche emazie più o meno alterate, sia parassiti, sia leucociti, e taluni di essi liberi nel lume del vaso: cellule di Kupfer pigmentate: cellule epatiche di pigmento biliare, in alcuni punti rigonfie, con protoplasma omogeneo e nucleo vescicoloso, in altri in preda a una vera necrosi da coagulazione più o meno estesa: nelle vene sublobulari si riscontrano, insieme coi leucociti, cellule endoteliali, macrofagociti, emazie per lo più sane e anche cellule epatiche con note degenerative.

Reni: nei vasi intertubulari leucociti melaniferi in buon numero, grande quantità di parassiti endoglobulari, emazie e leucociti di aspetto normale: glomeruli fortemente pigmentati da parte del pigmento legato alle cellule bianche circolanti e all'endotelio: negli epiteli dei tubuli si hanno lesioni diffuse, le quali in alcuni si limitano a una desquamazione o disfacimento dei loro elementi, per cui il lume appare occupato da cilindri epiteliali o granulosi, o da detritus, in altri si ha una vera necrosi da coagulazione, specie nei tubuli contorti, mentre qua e là restano isolati o a gruppi tubuli tuttora di aspetto quasi normale.

Polmoni: nei capillari, abbondanti leucociti con e senza pigmento e globuli rossi in piccol numero invasi dal parassita.

Cuore: nella fitta rete capillare attorno alle fibre cardiache parassiti endoglobulari in grande quantità, poche emazie di aspetto normale, e leucociti per lo più carichi di pigmento: endotelî vasali pigmentati e in parte degenerati: fibre cardiache leggermente rigonfiate, con striature poco marcate e aumento del pigmento giallastro nel loro interno.

III OSSERVAZIONE. — *Perniciosa colerica*. Individuo robusto colpito la prima volta dalla infezione palustre: l'attacco pernicioso si manifesta in seguito a poche febbri a tipo subcontinuo quotidiano: nel grave quadro clinico risaltano sintomi coleriformi; morte al 2° accesso, agosto 1894.

Cervello: nei capillari, parassiti endoglobulari in poca quantità, in gran parte allo stadio ameboide con scarso pigmento, emazie sane in abbondanza e leucociti con uno o più nuclei, alcuni melaniferi; endotelî un po' rigonfiati e leggermente pigmentati.

Milza: nei cordoni della polpa e nelle lacune enorme quantità di parassiti endoglobulari o più di rado liberi, emazie sane o atrofiche, scolorate, raggrinzate, frammentate, abbondanti leucociti mono- e polinucleati, carichi per lo più di pigmento, alcuni con caratteri degenerativi, macrofagociti melaniferi, globuliferi, plasmodiofori, o contenenti cellule bianche più o meno conservate; pigmento libero, in parte nero, in parte giallastro.

Fegato: si hanno lesioni istologiche dello stesso aspetto del caso precedente: quelle che più risaltano all'occhio sono l'ingrandimento e il rigonfiamento delle cellule endoteliali dei capillari, le quali per lo più in forma di grossi macrofagociti fanno sporgenza nel lume di essi fino a occluderli talora completamente, e le alterazioni di vario grado delle cellule epatiche dal semplice rigonfiamento torbido alla necrosi da coagulazione di uno o più acini fino a interi lobuli: nelle vene sublobulari si rinvencono pure fra gli altri elementi anche cellule epatiche libere.

Reni: nei capillari intertubulari leucociti con o senza pigmento, scarse forme parasitarie endoglobulari, emazie sane: leggiera pigmentazione dei glomeruli: epitelî dei tubuli in alcuni punti si mantengono assai ben conservati, la maggior parte appariscono in via di disfacimento, o in preda a processi di degenerazione e di necrosi, nel loro lume cilindri granulosi o ialini, e in mezzo al detritus numerose granulazioni giallastre, che si trovano anche dentro agli elementi epiteliali.

Polmoni: nei capillari dei setti cellule bianche in gran parte pigmentate, globuli rossi, scarsi parassiti endoglobulari.

Cuore: nei capillari abbondanti leucociti con e senza pigmento: emazie sane, raramente invase dal parassita.

Stomaco: i capillari della mucosa che avvolgono i tubi ghiandolari e quelli delle altre tuniche sono iniettati da parassiti endoglobulari in grande quantità, leucociti in gran parte melaniferi e scarsi globuli rossi normali, i quali predominano nei vasi venosi più grossi.

Intestino: si ha la stessa iniezione dei capillari in special modo dei villi della mucosa, la quale presenta un infiltramento linfoide diffuso, per cui gli strati più superficiali nel tenue sono in parte distrutti, e di molti tubi ghiandolari non resta che il fondo.

IV OSSERVAZIONE. — *Perniciosa soporosa*. Individuo immune fino allora da malaria: i sintomi perniciosi sono scoppiati dopo alcune febbri a tipo quotidiano subcontinuo: viene trasportato all'ospedale in condizioni gravi in pieno sopore: morte al 2° accesso, agosto 1895.

Cervello: edema diffuso anche alla sostanza fondamentale, che ha perduto il suo aspetto omogeneo e appare come reticolata: grande abbondanza di parassiti in varie fasi di evoluzione nei capillari, e insieme scarse emazie sane e leucociti in gran parte melaniferi: pigmentazione e degenerazione degli endotelî.

Occhio: nei capillari della retina e in quelli più interni dello strato corio-capillare al di sotto dell'epitelio pigmentario retinico si rinvenivano, come nei capillari cerebrali, parassiti endoglobulari in numero rilevante, leucociti con e senza pigmento e qualche emazia sana: questi ultimi elementi predominano invece nei vasi più grandi dello strato esterno della coroide, nei quali si trovano anche dei macrofagociti pigmentiferi e globuliferi e cellule endoteliali pigmentate, libere, con segni degenerativi.

Milza: parassiti endoglobulari in gran numero, emazie sane o con caratteri necrotici, grande quantità di pigmento in granuli o in ammassi, nero o giallastro, libero o incluso per lo più nei numerosi micro- e macrofagociti globuliferi o plasmodiofori e negli endoteli: leggiera iperplasia degli elementi della polpa e dei follicoli.

Fegato e reni: si ha in questi organi un reperto molto simile al caso precedente in quanto al contenuto dei capillari e alle modificazioni degli endoteli, e qui pure si riscontrano le stesse alterazioni, più o meno avanzate o diffuse, delle cellule epatiche e degli epiteli dei tubuli renali.

Polmoni: capillari ripieni di globuli rossi in massima parte normali e leucociti carichi per lo più di grande quantità di pigmento.

Cuore: il reperto isto-patologico ricorda molto da vicino quello che ho descritto nella osservazione II riguardo all'abbondanza dei parassiti e ai leggieri cambiamenti nell'aspetto delle fibre cardiache.

Stomaco e intestino: notevole anche qui la medesima iniezione parassitaria dei capillari delle diverse tuniche, ma in particolar modo della mucosa.

Midollo delle ossa: nella larga rete capillare si nota un forte accumulo di plasmodi endoglobulari, emazie normali o con caratteri degenerativi, globuli rossi nucleati, numerosi leucociti mono- e polinucleati in parte contenenti pigmento, macrofagociti melaniferi e globuliferi, più di rado parassitiferi, alcuni in via di degenerazione: questi ultimi elementi formano talora dei fitti ammassi che costituiscono delle vere trombosi: endoteli pigmentati.

V OSSERVAZIONE. — *Perniciosa comatosa*. Individuo di forte costituzione: contrasse due anni or sono l'infezione malarica: l'attacco pernicioso fu preceduto da alcune febbri a tipo terzanario; gennaio 1896.

Cervello: dilatazione degli spazi linfatici: nè nelle cellule piramidali della corteccia cerebrale nè nelle ramosse cellule dello strato corticale del cervelletto si riscontra alcuna modificazione coll'impregnazione al nitrato d'argento, tranne qualche piccola varicosità in alcuni prolungamenti protoplasmatici delle prime: tutti i capillari specie della sostanza grigia sono ripieni di giovani forme parassitarie endoglobulari pigmentate, con scarse emazie sane e leucociti per lo più melaniferi: questi ultimi insieme coi globuli rossi invasi occupano nei vasi più grossi lo strato periferico della colonna sanguigna, mentre nel centro di essa scorrono globuli in massima parte normali: pigmentazione e degenerazione degli endoteli: abbondanti nelle pareti dei vasi le solite granulazioni giallastre, le quali non sono che blocchi di emoglobina e frammenti di emazie.

Occhio: assai numerosi i parassiti endoglobulari nei capillari, abbondanti i micro- e macrofagociti nei vasi più grossi della coroide.

Milza: ispessimento della capsula e dei sepimenti connettivali; le alterazioni della polpa splenica non differiscono da quelle già riscontrate negli altri casi, solo si ha qui un risentimento maggiore da parte dei follicoli e degli elementi propri della polpa stessa, nei quali si vedono frequenti figure cariocinetiche.

Fegato: infiltramenti linfoidi nel connettivo proliferato degli spazi portali: nell'interno dei capillari e nei loro endoteli si notano gli stessi fatti che nelle osservazioni precedenti: nelle cellule epatiche rigonfiamento torbido e accumuli di pigmento ocraceo, specie attorno alle vene sopraepatiche; i loro nuclei si tingono ora più ora meno inten-

samente: alcuni presentano una struttura omogenea, altri invece si mostrano ingrossati e con un filamento cromatico molto evidente o in mitosi.

Renì: leggiero ispessimento del connettivo interstiziale: nei capillari leucociti abbondanti con e senza pigmento e globuli rossi in piccola parte invasi dal parassita: glomeruli leggermente pigmentati: negli epiteli dei tubuli incipiente degenerazione diffusa.

Polmoni: capillari alveolari dilatati e iniettati di parassiti endoglobulari in gran numero, e cellule bianche per lo più melanifere con scarse emazie sane. In corrispondenza dei focolai di broncopolmonite gli alveoli si mostrano ripieni di un essudato in cui predominano ora leucociti, ora i globuli rossi normali, e insieme con questi cellule epiteliali del polmone pigmentate e proliferate.

Cuore: nei capillari emazie in massima parte normali e leucociti, pochissime forme parassitarie: fibre cardiache integre.

Stomaco e intestino: parassiti endoglobulari in discreta quantità nella rete capillare particolarmente della mucosa, leucociti in massima parte carichi di pigmento, globuli rossi sani: endoteli vasali pigmentati.

Midollo delle ossa: si riscontrano anche qui nei vasi i medesimi elementi e la stessa abbondanza di parassiti che nell'osservazione precedente.

*
* *

Questi reperti anatomici e istopatologici si prestano ad alcune considerazioni, le quali se confermano in gran parte i lavori già fatti a questo proposito, pure valgono a spiegare l'opportunità di tale mia pubblicazione, come contributo alla soluzione di certe questioni, per le quali non si può considerare come inutile l'esposizione di documenti nuovi. Due soprattutto sono gli argomenti che si dibattono oggi più vivamente nel campo scientifico riguardo alla malaria e che aspettano tuttora una piena e sicura conferma: in primo luogo se le febbri estivo-autunnali debbano formare un gruppo a parte o andar confuse colle altre febbri malariche comuni, da cui etiologicamente non si differenzierebbero; in secondo luogo se nel meccanismo di patogenesi dell'infezione palustre insieme col parassita intervenga pure la sua tossina. Vediamo se dalle mie ricerche possiamo trarre alcune conclusioni piuttosto in favore dell'una che dell'altra maniera di pensare.

È un fatto ormai ben assodato che oltre ai caratteri clinici spiccati che accompagnano le febbri malariche che si hanno specialmente nella stagione estivo-autunnale, anche le forme parassitarie che in esse si rinvencono, e ciò risulta molto chiaro nelle mie osservazioni occorse appunto in questo periodo dell'anno, si distinguono evidentemente da quelle della terzana e quartana classiche, per caratteri morfologici, ma principalmente per la loro enorme attività di riproduzione e il loro accumularsi nella capillarità degli organi interni. Se tali fatti siano proprietà esclusive di specie parassitarie così caratteristiche da diagnosticarsi al primo esame microscopico (MARCHIAFAVA), o siano invece comuni a tutte le forme, le quali avrebbero una fase iniziale identica, e le loro fasi tumultuanti dipenderebbero da varietà non stabili, ma passeggiere del parassita (BACCELLI), in relazione colla sua diversa energia vitale a seconda delle stagioni (BABES e GHEORGHIU), del clima (CAYLEY), o colla diversa resistenza dell'organismo, specie riguardo alla sua abitudine alla malaria (LAVÉLAN), io non posso, in base ai miei pochi casi, decisamente pronunziarmi; però le suaccennate differenze, da me riscontrate, sia cliniche che morfo-

giche e biologiche del parassita, già stabilite da MARCHIAFAVA, CELLI e BIGNAMI, confermate ultimamente anche da MONTI⁽⁵⁹⁾ nell'America e da THIN e MARSHALL⁽⁶⁰⁾ nella Spagna, stanno più in favore della specificità dei parassiti delle febbri estivo-autunnali. E questa opinione trova un valido appoggio nelle lesioni anatomo-patologiche da me descritte: quel che infatti richiama in particolar modo l'attenzione all'esame istologico sono le alterazioni degenerative e specialmente necrotiche più o meno diffuse nel rene e nel fegato, già in parte notate anche dai precedenti osservatori (GUARNIERI, BIGNAMI): ora esse si presentano appunto in un grado molto più spiccato e più estesamente nelle perniciose che avvengono nella stagione estivo-autunnale, in cui l'agente patogeno per sè stesso e per le sue qualità biologiche dà fin da principio un'impronta di gravità all'infezione, anzichè in quelle che si osservano nel restante dell'anno e che sopravvengono il più delle volte probabilmente in seguito alle comuni febbri malariche, le quali, se lasciate a sè stesse, possono andare sempre più aggravandosi fino ad assumere sintomi perniciosi: così nel primo e nell'ultimo dei casi da me riportati, i quali si ebbero nel periodo invernale, l'attacco pernicioso quasi si svolse attraverso alcuni accessi di febbre terzana, che aveva tutti i caratteri della terzana benigna, mentre negli altri, che accaddero nella stagione estiva, gli ammalati furono colpiti, come d'improvviso, da febbre alta, subcontinua, che dette in breve tempo luogo a fenomeni letali; e infatti la ragione della maggior frequenza delle perniciose negli individui vergini di malaria (CARDARELLI) deve ricercarsi non tanto nella loro non abitudine a tale infezione, quanto, e a maggior ragione, nell'intensità di essa (DOCH).

La maggior parte perciò delle perniciose che si hanno nei mesi dell'anno non compresi nell'estate e nell'autunno, devono per me esser per lo più considerate, vista la loro diversità dalle altre dal lato etiologico e anatomo-patologico, in questo senso dell'aggravamento progressivo delle classiche forme d'infezione malarica, il quale può esser favorito, oltre che dal non intervento terapeutico sollecito, in molti casi anche dalle condizioni individuali in rapporto specialmente agli organi interni che hanno funzioni vitali importanti, le quali se non si compiono regolarmente, possono permettere l'accumulo dei materiali del ricambio materiale fattosi più attivo per i frequenti parossismi febbrili, e forse anche di sostanze tossiche, nel circolo e nei tessuti, che spiega tutta la sintomatologia grave in simili casi, tanto vero che questi s'incontrano infatti più di frequente nei cachettici o in coloro che vanno da lungo tempo soggetti a ripetuti attacchi malarici, i quali sappiamo produrre una lenta degradazione dell'organismo (BACCELLI), di cui le stimmate quasi caratteristiche sono appunto le alterazioni parenchimali e particolarmente interstiziali del fegato e del rene. Con questo concetto delle diverse perniciose noi possiamo così metter d'accordo tanto chi nega l'evenienza di esse nell'inverno e nella primavera (MARCHIAFAVA e BIGNAMI) quanto chi invece le ammette (BACCELLI).

In quanto poi alle ragioni per cui nelle febbri estivo-autunnali, e nelle perniciose in special modo, si ha questa disposizione particolare dei parassiti negli organi interni, più che la legge formulata dal GOLGI e sostenuta pure dal MONTI, poggiata sulla necrosi precoce delle emazie invase, colla quale si spiegano male alcuni fatti isto-patologici, quale, ad esempio, il numero enorme

di parassiti nei capillari cerebrali o nell'intestino, a me pare, stando alle mie ricerche, che abbia maggior fondamento anatomico la teoria meccanica della difficoltà circolazione dei globuli rossi plasmodiofori (BIGNAMI e BASTIANELLI), quantunque non si possa escludere che ambedue le condizioni abbiano a concorrere per stabilire, insieme colle alterazioni degli endotelî, circostanze favorevoli alla produzione di questi accumuli. Nessuna delle due teorie però, e neanche, come altri hanno voluto, la diversa attività fagocitaria nei vari organi (MARCHIAFAVA e BIGNAMI) o il diverso potere microbicide del sangue o processi di chemiotassi (BASTIANELLI e BIGNAMI), forse piuttosto i fenomeni vasomotori da alcuni invocati, valgono a darci una spiegazione sufficiente delle differenti localizzazioni dell'elemento parassitario a seconda dei casi: e bisogna pure ammettere che molte volte il plasmodio vada a localizzarsi piuttosto in un punto che in un altro, donde il quadro proteiforme delle perniciose dalle forme emiplegiche, cardialgiche, coleriche, ecc., a quelle simulatrici della paralisi bulbare (MARCHIAFAVA) ⁽⁶¹⁾, della paralisi labio-glosso-faringea (ORLANDI) ⁽⁶²⁾, ecc., le quali, e queste ultime in special modo, fanno pensare che il campo d'azione del parassita sia limitato a territori isolati del sistema nervoso o degli altri organi: altrimenti non si capirebbe poi come in alcuni casi tutti i capillari dello stomaco e dell'intestino si trovino iniettati di abbondanti parassiti, mentre nel cervello, per esempio, essi siano in numero scarso (osservazione III), e in altri avvenga invece il contrario, o perchè nel rene, nel polmone (osservazione V), nel cuore (osservazione II), si debbano avere differenze così notevoli nella quantità dell'elemento parassitario.

E tra la diversa localizzazione e il sintoma clinico esiste certamente un rapporto intimo che gli studi moderni hanno messo bene in chiaro: resta piuttosto a spiegarsi come possano talora aversi lesioni gravi generali, prescindendo dalla febbre nei vari tessuti e in specie nel fegato e nel rene, pur trovandosi il parassita soltanto in alcuni organi, mentre nel restante di essi e in circolo si rinvengono poche forme parassitarie. Come si debba interpretare questo fatto, se per disturbi di circolo o soppressa funzionalità degli organi in cui si localizza la causa infettiva, la quale soppressione faccia risentire i suoi effetti su tutti i tessuti indistintamente, o se si debba ammettere che nel metabolismo biologico del plasmodio si formi una tossina che estenda la sua azione per mezzo del circolo sull'organismo intero, a me pare che se possibile è la prima ipotesi, la seconda abbia però per sè molte più probabilità; e tutti i giorni gli argomenti in favore di quest'ultima vanno sempre più crescendo di numero e di importanza: così ai fatti già noti, quali la tossicità delle urine (BOTTAZZI e PENSUTI) ⁽⁶³⁾, (ROQUE e LEMOINE) ⁽⁶⁴⁾ e del sudore (QUEIROLO) dei malarici, la necrosi precoce dei globuli rossi invasi, i diversi fenomeni postmalarici (cachessia, anemia ⁽⁶⁵⁾, emoglobinuria), ecc., i quali tutti parlano per l'esistenza di una tossina malarica, noi possiamo con buona ragione aggiungere anche i processi degenerativi e necrotici del fegato e dei reni, i quali non si possono spiegare coi semplici disturbi di circolo e di nutrizione in seguito alla presenza del parassita, poichè specialmente nei reni questo si trova quasi sempre in quantità molto scarsa, ma devono piuttosto essere messi in rapporto colla funzione eliminatrice dei veleni in circolo, riservata a tali organi; queste profonde lesioni degli elementi epiteliali, renali ed epatici, se

nella loro etiologia ammettono una qualche sostanza tossica, di cui l'organismo tende a liberarsi, segnano pure, come abbiamo visto, colla loro maggiore estensione e gravità nelle perniciose estivo-autunnali, una differenza anatomica fra esse e le altre del resto dell'anno, nel senso di una più alta tossicità nella causa parassitaria che dà origine alle prime.

Riguardo poi alle diverse alterazioni anatomo-patologiche da me rilevate nei vari organi, queste mie ricerche si accordano quasi del tutto con quelle già conosciute: soltanto piacemi richiamare l'attenzione sulle modificazioni che subiscono nelle perniciose due organi sfuggiti fino ad ora a uno studio speciale, quali sono il cuore e l'occhio, mentre il reperto istologico di essi non è scevro d'importanza.

Sorprende infatti il distacco notevole, a seconda dei casi, nel numero dei parassiti contenuti nella ricca capillarità del muscolo cardiaco, la quale ora mostra solamente poche forme endoglobulari (osservazioni III e V), ora invece esse sono in quantità così grande da esserne completamente iniettata (osservazioni II e IV): questi fatti se da un lato stanno per una speciale localizzazione dell'elemento parassitario nel cuore, dall'altro lato ci danno per i disturbi consecutivi di circolo e di nutrizione la interpretazione anatomica sia delle perniciose cardialgiche (osservazione II), sia degli svariati fenomeni clinici da parte del centro della circolazione descritti dai diversi autori e specialmente di quelle forme di angina di petto da alcuni notate durante l'accesso febbrile, le quali si avvicinerebbero in tal maniera nel loro meccanismo di produzione alle angine da arteriosclerosi o da spasmo vasale.

Nell'occhio pure il numero abbondante di parassiti nei capillari della retina e dello strato corio-capillare della coroide, nonchè i grossi elementi fagocitari melaniferi, globuliferi e talora anche plasmodiofori, che predominano nei grossi vasi coroidei, ci porgono la spiegazione dei molteplici disturbi da parte dell'organo della vista (ischemia, iperemia, emorragia della retina).

Dopo ciò, in base ai reperti istologici soprariferiti, possiamo venire alle seguenti conclusioni:

1. che le alterazioni anatomo-patologiche nelle perniciose depongono in favore dell'esistenza di una probabile tossina malarica, secondo le geniali vedute dell'illustre prof. BACCELLI;

2. che corrono differenze, oltre che cliniche, anche etiologiche e anatomo-patologiche fra le perniciose estivo-autunnali e quelle che avvengono nelle altre stagioni dell'anno, ciò che sta per la specificità parassitaria delle febbri estivo-autunnali.

Letteratura.

(¹) GOLGI, *Sul ciclo evolutivo dei parassiti malarici*. 1889.

(²) BIGNAMI, *Sulle febbri intermittenti malariche così dette a lunghi intervalli*. Riforma medica, luglio, 1891.

(³) PES, *Un caso di febbre malarica a lunghi intervalli connessa coi parassiti della terzana*. Riforma medica, II, 1893.

(⁴) CELLI e GUARNIERI, *Sull'etiologia dell'infezione malarica*. 1888.

(⁵) LAVERAN, *L'evoluzione degli ematozoari della malaria*. Le Bulletin médical, 1889.

(⁶) GOLGI, *Sulle febbri malariche estivo-autunnali di Roma*. Lettera a G. Baccelli, Pavia, 1893.

(⁷) SACHAROFF, *Ueber den Entstehungsmodus der verschiedenen Varietäten der Malariaparasiten der unregelmässigen s aestivo-autunnalen Fieber*. Centralblatt f. Bakter., Parasitenkunde u. Infektionskrank., n. 8, febbraio 1896.

(⁸) MANNABERG, *Die Malaria parasiten*. Wien, 1893.

(⁹) MARCHIAFAVA e BIGNAMI, *La quotidiana e terzana estivo-autunnale*. Riforma medica, settembre 1891.

(¹⁰) BACCELLI, *Sulla malaria*. Congresso della Soc. ital. di med. int., 1892.

(¹¹) BACCELLI, *Sull'infezione malarica*. 2° Congresso di med. int., 1889.

(¹²) BACCELLI, *Sulla natura dell'infezione malarica*. Deutsche medic. Wochenschr., n. 32, 1892. — *Clinica e laboratorio*. Deutsche medic. Wochenschr., n. 13-14, 1894.

(¹³) TORTI e ANGELINI, *Infezione malarica cronica con sintomi della sclerosi a placche*. Riforma medica, 1891.

(¹⁴) CUTORE, *Azione della chinina sull'isotonia e sul numero delle emazie nel sangue*. Rif. med., vol. I, 1894.

(¹⁵) BABES e GHEORGHIU, *Studio sulle forme del parassita della malaria*. Arch. de médec. expér. et d'anatomie pathol., marzo 1893.

(¹⁶) DIONISI, *Variazioni numeriche dei globuli rossi e bianchi nella malaria*. Sperimentale, fascicolo III-IV, 1891.

(¹⁷) VIOLA, *Oscillazione della densità del sangue durante gli accessi malarici*. Rif. med., 1894.

(¹⁸) BUREAU, *Sulle aortiti*. Gazette médicale de Paris, 25 gennaio 1892.

(¹⁹) LANCERAUX, *La nevrìte du plexus cardiaque et l'angine de poitrine liées à l'aortite en plaques ou aortite paludique*. Acad. de médec., luglio 1894.

(²⁰) CHASTANG, *Observations de paludisme chronique compliqué de phlébite et d'aortite*. Sem. méd., n. 23, 1895.

(²¹) RIGOLLET. Thèse de Bordeaux, 1891.

(²²) MIRON SIGALEA, *Paludisme et angine de poitrine*. Soc. de thérapeutique de Paris, aprile 1895.

(²³) SBRANA, *Le complicazioni dell'infezione malarica nei paesi caldi*. Ufficiale sanitario, Napoli, 1895.

(²⁴) RAUZIER, *Des certaines localisations de l'impaludisme aigu*. Revue de médecine, n. 6, 1890.

(²⁵) BASTIANELLI e BIGNAMI, *Note cliniche sull'infezione malarica*. 1890.

(²⁶) LAPLANE, *Delle emiplegie palustri*. Associaz. francese per l'avanz. delle scienze, sett. 1891.

(²⁷) BOINET e SALEBERT, *Des troubles moteurs de l'impaludisme*. Revue de médecine, n. 11, 1889.

(²⁸) COMBEMALE, *Contribution à l'étude de la nevrìte paludéenne*. Bulletin méd. du Nord. tome XXX, 1891.

(²⁹) AREZZI, *Sciatica di origine malarica*. Rif. med., vol. II, 1895.

(³⁰) PAOLETTI, *Sopra un caso di nevrìte di origine malarica*. Rif. med., vol. II, 1895.

(³¹) KELSCH e KIENER, *Maladies des pays chauds*. 1889.

(³²) STIEDA, *Einige histologische Befunde bei tropischer Malaria*. Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat., n. 9-10, 1893.

(³³) GUARNIERI, *Ricerche sulle alterazioni del fegato nell'infezione malarica*. 1887.

(³⁴) BIGNAMI, *Ricerche sull'anatomia patologica delle perniciose*. 1890.

(³⁵) KRAWKOW, *Zur Casuistik der acuten Malaria-nephritis*. Boluitshnaja Gaseta Botkina, n. 51, 1893.

(³⁶) ROSS, *Contributo alla nefrite palustre*. Medical Record, dicembre 1893.

(³⁷) STEFANOWICZ, *Tre casi di nefrite malarica*. Wiener klinisch. Wochenschr., n. 20, 1893.

(³⁸) BASTIANELLI e BIGNAMI, *Sulle emoglobinurie da malaria*. Soc. Lancisiana degli Osp. di Roma, maggio 1892.

(³⁹) WOLDERT, *Ematuria per malaria*. The New York medical Journal, febbraio 1895.

(⁴⁰) REM-PICCI e CACCINI, *Contributo allo studio del ricambio dei cloruri nelle malattie acute febbrili*. Policlinico, fasc. 12, 1894.

(⁴¹) MOSSE, *Contribuzione allo studio delle urine dei malarici*. Assoc. franc. per l'avanz. della scienza, agosto 1893.

(⁴²) ASCOLI, *Sul comportarsi della peptonuria nella malaria*. VI Congr. della Soc. ital. di med. int., ottobre 1892.

(⁴³) SOREL, *Recherches de la glycosurie chez les paludiques*. Gazette hebdomad., 1882.

(⁴⁴) MILLOT, *Recherches cliniques sur les rapports de la glycosurie et du paludisme*. Thèse de Paris, 1883.

(⁴⁵) REM-PICCI e BERNASCONI, *Sull'eliminazione dei fosfati per le urine nelle febbri malariche*. Policlinico, fasc. 4, 1894.

(⁴⁶) V. LINBECK, *Sull'orina dei malarici*. Collège médical de Vienne, 10 dicembre 1894.

(⁴⁷) GRAESER, *Ueber einen Fall von Malaria-bronchitis*. Berliner klin. Wochenschr., n. 40, 1890.

(⁴⁸) HADJI COSTA, *Etude clinique des pneumonies postpaludéennes*. Revue de méd., n. 11, 1891.

(⁴⁹) DE BRUN, *Etude sur le pneumopaludisme du sommet*. Revue de méd., maggio 1895.

(⁵⁰) LELIÈVRE, *Etude critique sur le pneumopaludisme et la pneumonie dans l'impaludisme*. Thèse de Paris, 1895.

(⁵¹) LANDOUZY, *Du pneumopaludisme du sommet*. Acad. de méd., gennaio 1895.

(⁵²) MARCHIAFAVA, *Sulle febbri estivo-autunnali e in specie sulla pernicioso con localizzazione gastrointestinale*. XI Congr. medico internaz., Sez. patol. generale.

(⁵³) PENSUTI, *Atrofia primitiva della mucosa intestinale come postumo d'infezione malarica*. Gazz. med. di Roma, n. 6, 1893.

(⁵⁴) LORIGA, *Contributo allo studio delle manifestazioni cutanee della malaria*. Spallanzani, fasc. 1-2, 1889.

(⁵⁵) LOPEZ, *Ophtalmie paludéenne*. Recueil de ophtalmologie, série III, tome XIV, 1892.

(⁵⁶) KIPP, *Further observations on malarial keratitis*. Transactions of the american. ophtalm. Society, Hartford, 1889.

(⁵⁷) RAYNAUD, *Disturbi oculari da malaria*. Journal de méd. et chir. prat., ottobre 1892.

(⁵⁸) MACNAMARA, *Malarial neuritis and neuro-retinitis*. British medical Journal, n. 1523, 1890.

(⁵⁹) MONTI, *Osservazioni etiologiche, anatomiche e profilattiche sulle perniciose*. Comunic. alla Società medica di Pavia, luglio 1895.

(⁶⁰) THIN e MARSHALL, *Sui parassiti delle febbri malariche*. Comunic. alla Società reale medico-chirurgica, Londra, gennaio 1896.

(⁶¹) MARCHIAFAVA, *Sulla infezione malarica pernicioso con sintomi di paralisi bulbare*. 3° Congresso di medic. interna, Roma, ottobre 1890.

(⁶²) ORLANDI, *Sindrome bulbare transitoria da infezione malarica acuta*. Supplem. al Policlinico, n. 16, febbraio 1896.

(⁶³) BOTTAZZI e PENSUTI, *Sulla tossicità delle urine dei malarici*. Sperimentale, fasc. III, 1894.

(⁶⁴) ROQUE e LEMOINE, *Recherches sur la toxicité urinaire dans l'impaludisme*. Revue de médecine, n. 11, 1890.

(⁶⁵) BIGNAMI e DIONISI, *Anemie postmalariche e anemie tossiche sperimentali*. Comunic. all'XI Congresso internazionale.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE.

FIG. 1. Capillare cerebrale ripieno di plasmodi in vari stadi di sviluppo (osservazione II). Oculare 4, obbiettivo immers. $\frac{1}{12}$ Zeiss.

FIG. 2. Emorragia puntiforme della sostanza bianca del cervello, attorno a un capillare tromboso da parassiti malarici (osservazione II). I globuli rossi fuorusciti non sono invasi dal plasmodio. Oculare 3, obbiettivo C. Zeiss.

FIG. 3. Coroide (osservazione IV). I capillari dello strato corio-capillare (a) contengono abbondanti parassiti malarici, nei grossi vasi dello strato più esterno (b) numerosi micro- e macro-fagociti melaniferi, globuliferi e più di rado plasmodiofori. Oculare 3, obbiettivo dd. Zeiss.

FIG. 4. Capillare retinico contenente grande quantità di plasmodi pigmentati (osservazione IV). Oculare 3, obbiettivo dd. Zeiss.

FIG. 5. Capillare del cuore, ripieno di parassiti malarici in varie fasi evolutive (osservazione IV): le fibre cardiache si presentano cariche di pigmento giallastro, leggermente rigonfiate e con striature poco marcate. Oculare 3, obbiettivo dd. Zeiss.

Diritti di proprietà riservati. — L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel POLICLINICO o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.

Fig 1

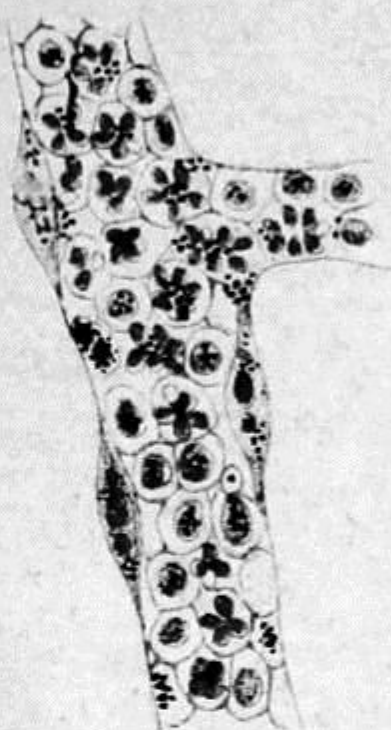


Fig 2

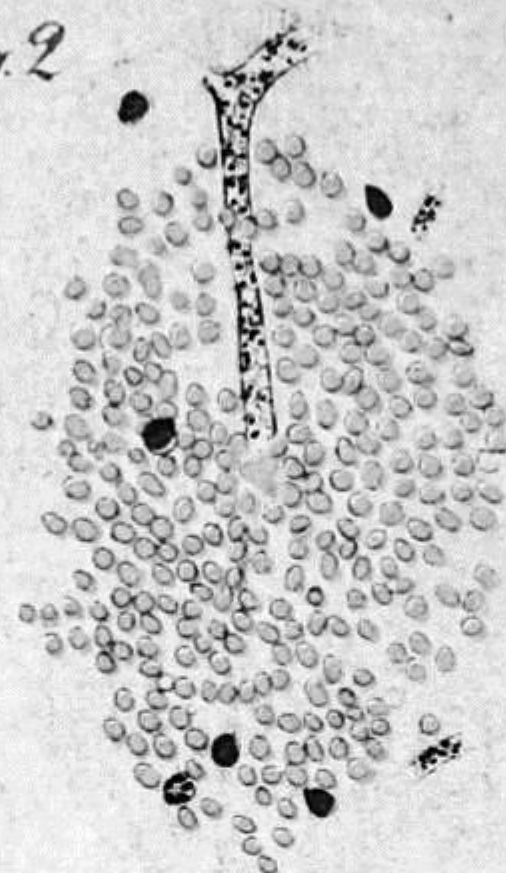


Fig 3

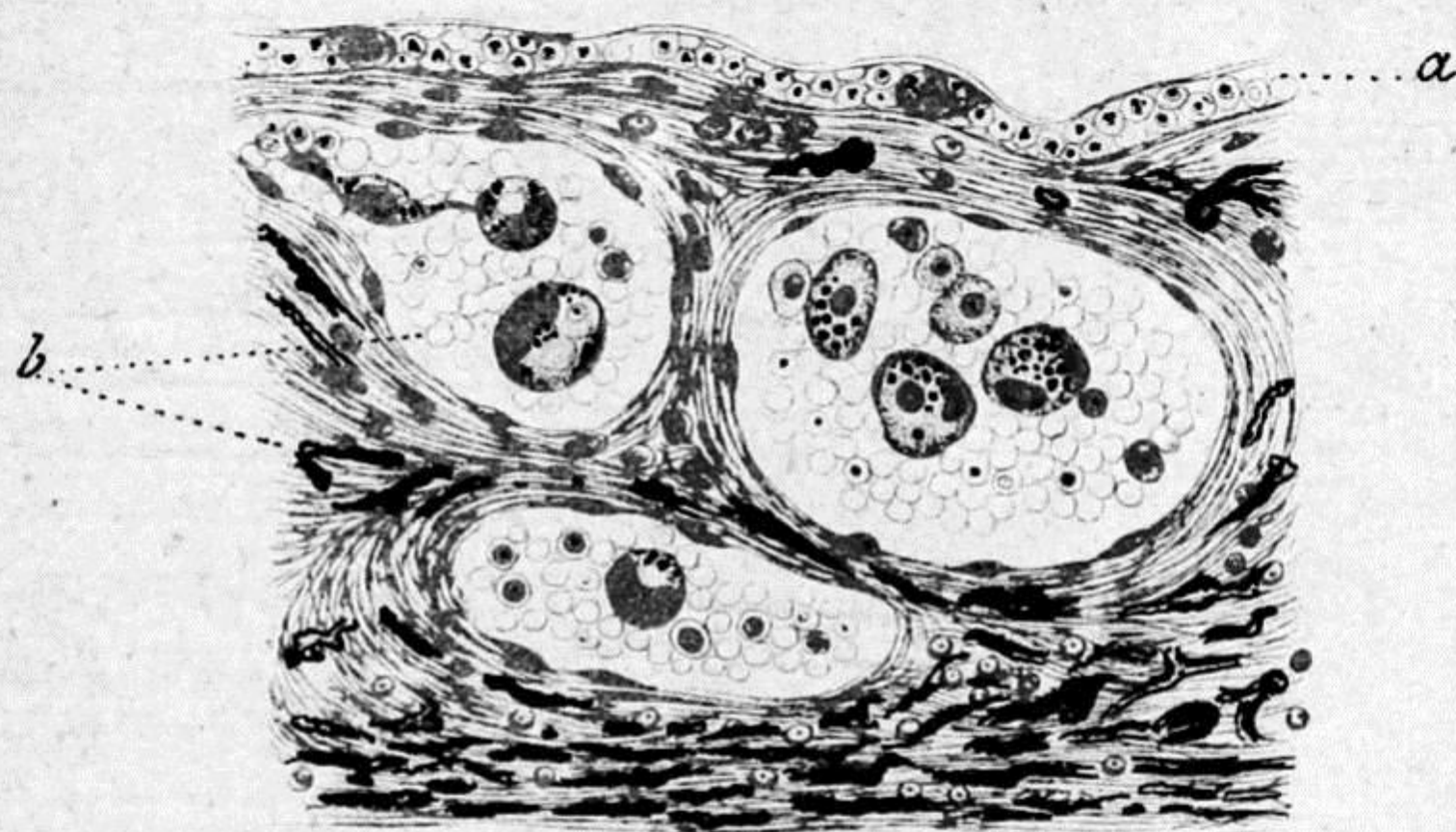


Fig 4

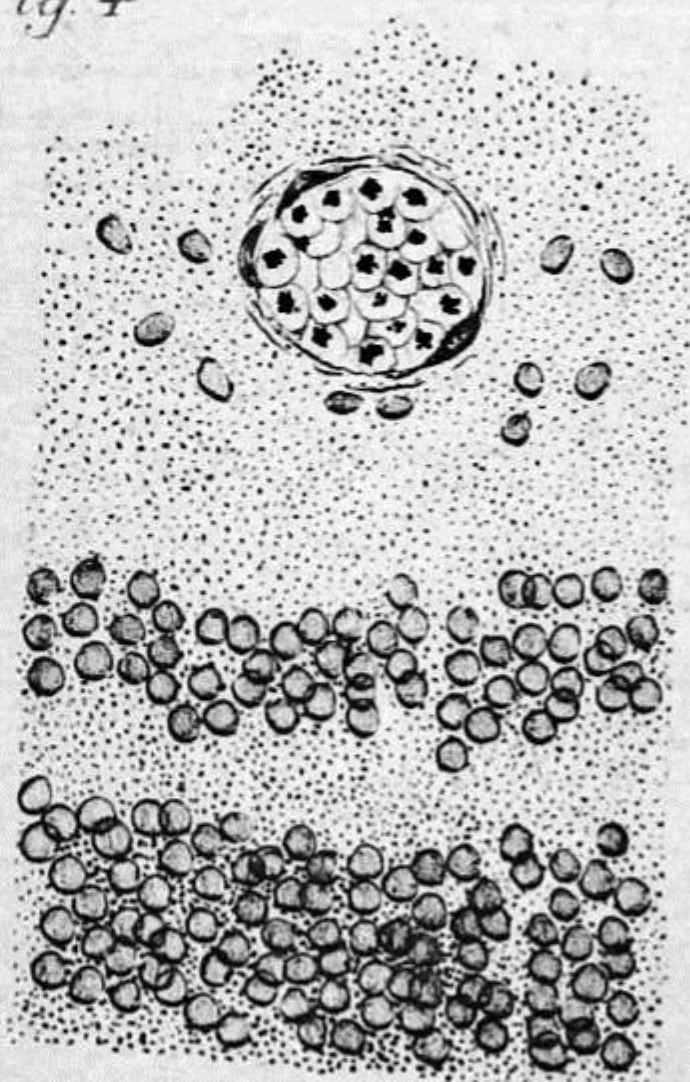
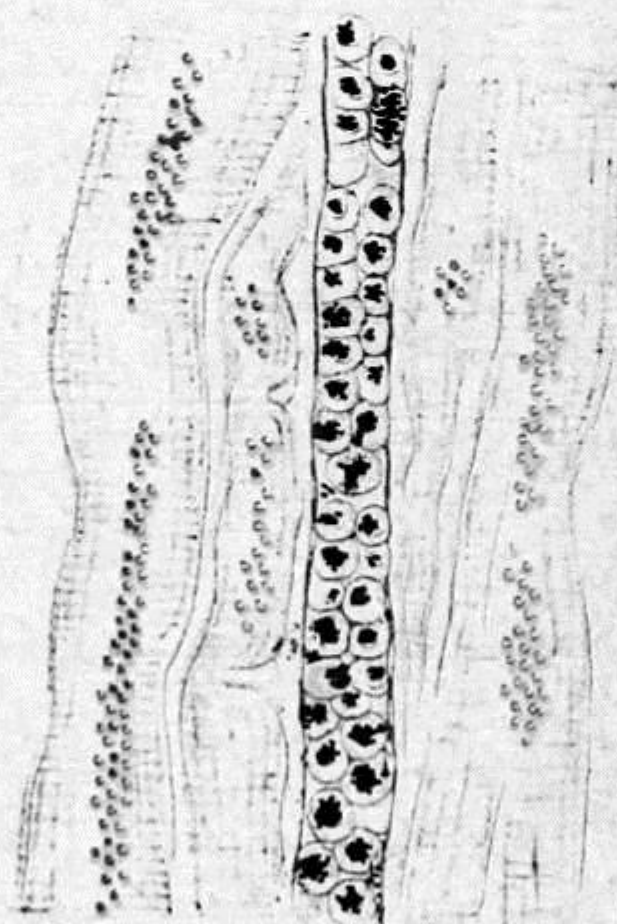


Fig 5



IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I. Dott. Pietro Guizzetti - *Ricerche batteriologiche ed istologiche nel noma.* — II. Dott. Olimpio Cozzolino - *Contributo alla dottrina dell'etiologia del colera infantile.* — III. Dott. Mariano Carruccio - *Delle glandole linfatich. Semiologia e valore semiologico di esse nelle malattie sifilitiche e della pelle.*

I.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PARMA

diretto dal prof. G. INZANI

Ricerche batteriologiche ed istologiche nel noma

per il dott. PIETRO GUIZZETTI, aiuto

Ormai anche pel noma va sempre più affermandosi il concetto che si tratti di una malattia infettiva, e, senz'essere profeti, si può ritenere che fra non molto tempo esso sarà il solo accettato, e, se s'insisterà nelle ricerche, diverrà, con tutta ragione, anche l'unico completamente provato. E questo sarebbe già fin d'ora se la malattia non fosse tanto rara, e se, di conseguenza, non fossero stati troppo pochi gli osservatori che se ne occuparono.

FRORIEP ⁽¹⁾ fin dal 1844 avea trovato nei tessuti nomatosi dei corpi simili a spore di funghi.

In seguito STRUEH ⁽²⁾, nel 1872, descrisse come fungo del noma dei corpi rotondi che, per pressione sopra il vetrino, cambiavano figura, e lasciavano uscire un contenuto giallo-bruno.

RANKE ⁽³⁾, nel 1888, per primo fece dei tagli di focolai di noma, e valendosi del metodo di Gram "vi scopri delle masse di batteri costituite quasi esclusivamente da cocchi." Questi, nella zona che circondava la parte necrosata, erano così numerosi da sembrare una coltura pura.

SCHIMMELBUSCH ⁽⁴⁾, nell'anno successivo, da un caso di noma fece per la prima volta delle colture, e ne isolò un bacillo, di cui descrisse e in parte riprodusse, con figure, i caratteri morfologici e colturali. Questo bacillo non fu più tardi ritrovato nè da BABES e ZAMBILOVICI, nè da me, che da allora fummo i soli a far colture dal noma. Malgrado questo, credo opportuno di riferirne i caratteri. Esso nell'agar in 24 ore formava delle larghe colture color di porcellana. Sulle patate in 14 giorni produceva un zolla grigio-bianchiccia, larga 2-3 millimetri; la zolla appariva anche alla temperatura della stanza, ma era più rigogliosa a 37°. Non fondeva la gelatina, nella quale

si sviluppava alla superficie fino a coprirla tutta, mentre in profondità formava delle colonie bianche saldate insieme, che davano alla linea di coltura un aspetto nodoso. Sul siero di sangue coagulato si sviluppava a forma di germogli sui lati della striscia. Non intorbidava il brodo. Alla temperatura della stanza non coagulava il latte.

La forma e le dimensioni del bacillo variavano da un mezzo nutritivo all'altro tra la forma ovale, bacilli corti e lunghi filamenti. Si scoloriva col metodo di Gram.

Negli esperimenti sugli animali tale bacillo nei conigli provocava processi infiammatori locali, quasi sempre miti, nè mai accompagnati a gangrena. Nei piccioni e nei topi era innocuo. Invece nei polli, per iniezione sottocutanea, determinava la formazione di placche di gangrena.

SCHIMMELBUSCH ricercò pure i microrganismi nei tessuti, e rinvenne, al confine fra il tessuto necrotico e quello conservato, dei bacilli per lo più corti, ad estremi arrotondati, spesso a coppie l'uno dietro l'altro, e solo di rado a filamenti, i quali filamenti anzi dubitò fossero appena apparenti. Tali bacilli esistevano ivi in quantità sorprendente, penetravano in grossi cumuli negli spazi linfatici del tessuto, ed erano seguiti dalla necrosi.

Nel 1892 il dott. ANDREA ROSSI⁽⁵⁾ ricercò, mediante sezioni, i microrganismi nei tessuti di due casi di noma. Per colorirli dovette valersi esclusivamente del metodo di Gram. Egli così rinvenne due specie di schizomiceti: l'uno a forma di cocco, ora a catena ed ora a zooglea, e l'altro sotto forma di minuti bastoncini. Questi erano sottilissimi, misuravano appena un diametro maggiore dell'altro, ed erano sempre isolati o addoppiati (diplobacillo). Cocchi e bacilli si ritrovavano costantemente in grandi quantità ed ammassi nella zona necrotica, e si disperdevano rapidamente in quella che vi succedeva.

Per ultimi, nel 1895, BABES e ZAMBILOVICI⁽⁶⁾ riferirono i risultati delle ricerche da loro fatte in tre casi di noma. Di questi, due vennero a morte, ed in entrambi i citati autori isolarono dalla gangrena un bacillo, ch'essi ritennero causa prima della malattia, e del quale dovrò anch'io occuparmi a lungo. Questo bacillo in un caso l'ebbero anche dal fegato, milza e reni, nell'altro solamente dal fegato; l'ottennero pure dagli animali innestati col tessuto gangrenato. Desso nel tessuto necrotico in un caso era associato al diplococco lanceolato, nell'altro ad uno streptococco, ad un bacillo non patogeno e ad un fermento. Nel terzo caso da loro osservato, e che fu dimesso quasi guarito, coltivarono dalla gangrena degli stafilococchi e degli streptococchi, ed un fermento identico al sopra accennato.

Per quanto riguarda la ricerca coi tagli nei tessuti gangrenati, nel primo caso al confine della gangrena videro delle papille del derma del tutto piene di bacilli fini, tanto da potersi dire che i bacilli costituivano per intero il tessuto. Nel secondo caso trovarono dei microrganismi assai numerosi, ma di specie differenti, fra cui dei bacilli fini, formanti filamenti ondulati, ineguali, a guisa di fini protei.

Io ho osservato quattro casi di noma. In tutti ho colorito i microrganismi nei tessuti, e in due ho fatto delle ricerche possibilmente complete con le colture e con gli esperimenti. Per i risultati diversi ottenuti devo riunire tre di tali osservazioni in un gruppo, mentre la quarta devo lasciarla isolata.

I CASO. — Renoldi Adelina, di 3 anni. La madre le era morta di polmonite. Avea il padre e dieci fratelli tutti sani all'infuori di uno, che soffriva di fiato fetido, a quanto pare, per ozena.

La bimba, fin allora sana, al 26 settembre 1894 vien colta da febbre, che dura una settimana, accompagnata ad intervalli da accessi di soffocazione talora imponenti. Al 15 ottobre la febbre si riaccende e il fiato divien fetido. Al 25 ottobre appare un color livido all'angolo labbiale sinistro, ed ivi si stabilisce un punto di gangrena, che di lì tende ad invadere la guancia.

Entra all'ospedale al 28 ottobre e vi muore poche ore dopo l'ammissione.

Era una bimba piuttosto denutrita. La gangrena dall'angolo labbiale sinistro invadeva tutto il labbro superiore corrispondente fin contro la pinna del naso, e si estendeva tutto attorno alla guancia per un raggio di due centimetri dall'angolo labbiale stesso. Attorno alla gangrena vi era una linea di confine netta, sinuosa, rossa.

Alla necropsia si osservava che dal lato della mucosa la gangrena era più estesa che da quello della pelle, mentre anche ivi era cinta da un limite netto. Così dal lato della mucosa a sinistra invadeva per intero il labbro superiore ed inferiore, e tendeva ad estendersi anche verso destra. A sinistra le ghiandole linfatiche sottomascolari erano grosse come fave. Lingua e fauci normali. Nella laringe, dal lato destro, un'ulcera larga un centimetro, a fondo gangrenoso, del colore della guancia necrotizzata, ben circoscritta, interessante il ventricolo di Morgagni e le corde vocali vera e falsa, che lo limitano.

Degli altri organi ricordo i polmoni, specie il sinistro, seminati da centri di bronco-polmonite, in massima parte isolati, ad epatizzazione fra il rosso e il grigio, il miocardio pallido e la milza moderatamente congesta.

Due ore dopo morte, con le massime precauzioni antisettiche, incisi profondamente il confine fra la gangrena ed il tessuto vitale, e di lì innestai una serie di piastre in agar, tenuto convenientemente sciolto, ed un buon numero di tubi. Dirò subito che nelle piastre si sviluppò una gran quantità di colonie, che per la descrizione che ne feci potevano assomigliarsi a quelle del bacillo di Babes e Zambilovici, e ch'erano date da un bacillo ch'io isolai. Disgrazia volle che per alcune settimane io dovessi interrompere queste ricerche, e quando le ripresi, il bacillo, nei trasporti, era morto.

Nello stesso tempo con un pezzetto del tessuto gangrenato, preso al confine, feci un'emulsione in brodo sterilizzato e di essa ne iniettai un cmc. ad ognuna di due cavie, all'una sotto la cute, all'altra nel peritoneo. Di esse quella iniettata sotto cute presentò sul sito una limitata infiltrazione senza traccia di gangrena; ambedue manifestarono per alcuni giorni un certo grado di malessere, poi si rimisero completamente.

Sempre due ore dopo morte allestii col succo dal confine della gangrena parecchi preparati sui vetrini e levai due lembi del tessuto, che conservai nell'alcool assoluto per le ricerche nei tagli. Di queste dirò più tardi.

II CASO. — Rabboni Maria, d'anni 5. Entrò all'ospedale al 26 agosto 1895 con la guancia destra completamente distrutta fin contro il naso, talchè le si vedeva in gola. Morì al 30 agosto. Io non vidi che il cadavere, quando la morte era avvenuta da parecchie ore, per cui trattandosi anche di una stagione assai calda, rinunciai agli innesti sugli animali ed alle colture, e mi limitai a conservare i tessuti nell'alcool assoluto per la riserva nei tagli (gangrena al confine di passaggio al tessuto conservato, polmoni, milza, reni).

Alla necropsia al centro della guancia gangrenata vi era una lunga breccia da dissoluzione del tessuto necrosato; i polmoni erano seminati da centri di bronco-polmonite e la milza appariva sensibilmente tumefatta e congesta.

III Caso. — Sacconi Maria, di 3 anni. Un mese prima della sua entrata all'ospedale si ammalò di bronco-polmonite e ne guarì dopo alcuni giorni. Verso il decimo giorno di convalescenza accusò mal di gola, e il medico che la visitò ritenne che si trattasse di difterite. In quel tempo stesso un fratellino della paziente era malato in casa di croup difterico, a cui anzi dovette soccombere. Dopo tre giorni circa dall'inizio del mal di gola, la bimba presentava una macchia scura da incipiente gangrena all'angolo labbiale destro, per la quale vien tosto inviata all'ospedale.

Entra al 9 marzo 1896. Era una bambina robusta, assai ben nutrita. All'angolo labbiale destro presentava una placca di gangrena, che dal lato della pelle era larga un soldo, mentre dal lato della mucosa era ben più larga, al punto da invadere fin le gengive. Sulla cute la gangrena non presentava un confine netto.

Ottenni di poterla curare, e per il dato anamnestico che accennava alla difterite, e, più, perchè nell'ultimo caso, che riferirò in fine, avevo dalla gangrena ottenuto il bacillo della difterite, curai la bimba con le iniezioni di siero di Behring, e localmente mi limitai alle lavature boccali periodiche ed agli impacchi esterni con soluzione satura di acido borico. Il siero fu iniettato fino a 3000 unità antitossiche, ma fu inutile: nè la gangrena si arrestò, nè la temperatura ne risentì alcun effetto.

Dal secondo giorno di degenza la gangrena venne circoscritta dal lato della cute da un limite esterno netto, sotto forma di una linea sinuosa, cinta verso i tessuti vitali da una zona di color rosso non vivo, larga mezzo centimetro. Dal lato della mucosa la gangrena si manteneva sempre più estesa che da quello della pelle. Nei giorni successivi, con rapidità, la necrosi invadeva tutta la guancia destra fin sotto l'occhio, e in basso, superato il margine della mandibola, si prolungava sul collo. Nello stesso tempo si estendeva a tutte le labbra e compariva alla guancia sinistra, prima al centro di essa come una macchia bruna, e poi confluiva con le labbra già interamente gangrenate. La necrosi cingeva pure la branca orizzontale della mandibola, la quale, a destra, per la dissoluzione della parte che erasi gangrenata per prima, appariva scoperta, e perdeva i due piccoli molari.

La morte avvenne al 16 marzo.

Il decorso, all'infuori degli ultimi due giorni, fu sempre febbrile. La temperatura ascellare, che veniva misurata di due in due ore, nei primi giorni, per buona parte del dì oscillava fra i 39° e i 40°, e non discendeva mai sotto i 38°. In seguito cominciò ad abbassarsi, e negli ultimi due giorni si mutò in temperatura di collasso verso 36° o appena sotto.

Alla necropsia (19 ore dopo la morte), oltre quanto ho già detto parlando del decorso della malattia, osservai che la gangrena cingeva per intero la branca orizzontale della mandibola anche dal lato sinistro. Le ghiandole linfatiche sottomascellari erano grosse come grani di meliga. La lingua, le fauci e la laringe non erano alterate. Il polmone sinistro aveva il lobo inferiore gremito di piccole raccolte marciose, grosse come mezzo pisello, in gran parte d'origine visibilmente bronchiale e peribronchiale. Nel polmone destro, due piccoli centri atelettasici. Cuore piuttosto sfiancato e floscio. Milza moderatamente congesta.

Ricerche batteriologiche. — Quando incominciai lo studio di questo caso aveva già finito le ricerche nei due casi precedenti ed in quello di cui riferirò per ultimo, per cui conoscendo un po' meglio la questione, anche per esperienza mia, le eseguii qui molto in esteso.

Durante la vita studiai solamente la gangrena, e soprattutto la seguii nel suo estendersi, valendomi delle colture e dei preparati per distensione sui vetrini. Ogni volta allestivo quattro serie di piastre: la prima di agar e glicerina (4 ‰), la seconda di agar e glucosio (1 ‰), la terza di gelatina (10 ‰), la quarta di gelatina e glucosio (1 ‰). Contemporaneamente innestavo un buon numero di tubi, oltrechè dei mezzi nutritivi sopra riferiti, anche di siero di sangue coagulato, di siero ed agar e di brodo. I mezzi solidi erano inclinati a largo becco di clarino, e disseminavo il materiale d'innesto alla loro superficie valendomi, quando era possibile, dell'acqua di condensazione. Meno le prime due volte, gl'innesti li presi sempre dalla linea di confine della gangrena, e ogni volta in parecchi punti differenti. Solamente dopo la morte allestii delle colture sotto idrogeno col metodo di Fraenkel, sia in tubi che in apparecchi Erlenmeyer, in parte in agar, in parte in gelatina, e ciò per la gangrena, per i centri polmonari e per il cuore.

Ecco, in fila, il numero delle volte in cui ho ripetuto le ricerche nel modo indicato:

I (7 marzo). Dal centro della gangrena e non dal di lei confine, che non era ancora definito.

II (8 id.). Dal fondo gangrenoso dal lato della bocca.

III (9 id.). Dal margine della gangrena..

IV (10 id.). Id. id.

V (12 id.). Id. id.

VI (16 id.). Tre ore dopo morte ancora dal margine della gangrena, ma incidendolo a tutto spessore con coltello arroventato.

VII (17 id.). Alla necropsia, diciannove ore dopo morte, dai polmoni, cuore, fegato, milza.

Tre ore dopo morte levai pure del tessuto nomatoso al confine, e con esso innestai quattro animali, dalle cui alterazioni al sito d'innesto e dai visceri feci pure colture per completare la diagnosi batteriologica, della quale riferirò più tardi.

Esame dei pereparati per distensione sui vetrini. — A mezzo loro era mia intenzione di vedere come si comportavano i microrganismi al confine della gangrena mentre essa si estendeva, e di vedere pure se vi era differenza fra i preparati fatti al confine stesso e quelli fatti al centro, dove la gangrena era più antica ed in via di disgregazione. Per questo ho ripetuto le osservazioni per sette giorni, fra cui vanno contati tutti quelli in cui feci le colture. Ogni volta allestivo un buon numero di preparati da punti differenti del margine, in modo da poterlo esplorare quasi tutto, e, nello stesso tempo, ne allestivo degli altri dal centro della gangrena. I preparati li colorivo col metilbleu alcalino di Loeffler o con la fucsina fenica, nell'intendimento di tingere tutti i microrganismi.

Nei preparati fatti al confine si vedevano, sempre in numero discreto e talora veramente abbondanti, dei bacilli fini, quasi sempre diritti, lunghi all'incirca 3 μ , un po' assottigliati agli estremi, non di rado riuniti a coppie nel senso della lunghezza. In molti preparati essi erano assolutamente soli; negli altri erano accompagnati da pochi cocci, o a coppie, o in piccoli ammassi,

o anche da rari bacilli molto grossi, ma anche allora i bacilli fini erano in assoluta prevalenza.

Al contrario, nei preparati fatti al centro vi erano ancora i bacilli fini, ma erano sempre mescolati a numerosi altri microrganismi di varie specie, bacilli grossi, lunghi filamenti di leptothrix, soprattutto micrococchi a coppie o in piccoli ammassi, e anche a qualche diplococco capsulato.

Da questo si desumeva che *spostandosi dal centro della gangrena*, che era la parte più antica, *verso il margine*, che era la parte più recente, e quella che progrediva a spese dei tessuti vitali, *le specie di microrganismi, che al centro erano parecchie, si riducevano sicuramente in numero, finchè sul margine non ne restava che una sola o quasi sola, quella dei bacilli fini.*

Risultava ancora un altro fatto importante, ed è che i detti bacilli si estendevano con la gangrena e nel grado di lei, giacchè il margine della gangrena oggi era in un dato punto e i preparati ve li trovavano, nei giorni successivi il margine era più fuori, sempre più fuori, e i preparati ve li rinvenivano ancora e sempre egualmente numerosi.

Questi due fatti si completavano a vicenda, e per loro *si era tratti, di necessità, a concludere che in questo caso di noma vi era una specie di bacilli il cui sviluppo e diffusione erano legati strettamente allo sviluppo e diffusione della gangrena.* Erano essi forse la causa della gangrena? A chiarire questo sospetto servirono le altre ricerche, specialmente quella dei bacilli nei tessuti.

Ricerche nel tessuto del noma. — Per ciò che riguarda i dati istologici, riassumerò, senza distinguerli, i risultati ottenuti in tutti tre i casi, mentre per ciò che riguarda i microrganismi esporrò i reperti separatamente caso per caso.

Nelle due prime osservazioni i pezzi erano stati conservati in alcool assoluto, nella terza in parte erano stati fissati nella soluzione satura di sublimato, e poi nella serie degli alcool, in parte conservati ancora nell'alcool assoluto. Sempre inclusione in paraffina.

I tagli li eseguii ogni volta perpendicolarmente al confine della gangrena, in modo che in ogni preparato vi fosse il passaggio dalla gangrena alla parte ancora viva. Nel primo caso le sezioni furono fatte in due punti differenti della gangrena, nel secondo ancora in due, nel terzo in cinque punti diversi. Tali punti li scelsi a determinate distanze l'uno dall'altro, in modo da circondare col loro insieme tutta la gangrena, e ciò nell'intendimento di formarmi un'idea precisa della distribuzione dei microrganismi tutto in giro alla gangrena stessa.

Per le ricerche istologiche, oltre ai soliti metodi di colorazione nucleare con i carminî e con l'ematossilina, mi valse per la ricerca della cariocinesi del metodo con la safranina e di quello Bizzozzero-Vassale, per la fibrina e la sostanza ialina del metodo di Weigert e per le fibre elastiche dell'orceina del metodo Unna-Tänzer. Per controllo usai, quando era possibile, i preparati in glicerina, o scoloriti, o con i vari reattivi chimici, o con le solite tinte diffuse.

Per la dimostrazione dei microrganismi, alla quale erano principalmente dirette le mie ricerche, mi lasciai guidare, nell'impiego dei vari metodi, da due criteri. In primo luogo mi accertai che nei tessuti nomatosi, il più delle volte, vi erano parecchie specie di microrganismi, e allora volli colorire separatamente le specie diverse, per poter convenientemente di ognuna studiare la distribuzione ed i rapporti con l'alterazione istologica. A ciò, per primo, impiegavo il metodo di Gram, che tingeva alcune specie di batteri,

fra cui tutti i micrococchi, molti grossi bacilli della putrefazione, ecc. Per secondo usavo il metodo di Weigert per la fibrina, con il quale, oltre alla specie precedente, restava colorito un bacillo fino e copiosissimo, che devo ritenere causa principale del noma. Per ultimo usavo i metodi generali dei microrganismi, specialmente quello di Loeffler con il metilbleu alcalino e la fucsina fenica. Così tentavo d'isolare nei tagli (mi si permetta la frase) le diverse specie batteriche, e di scomporre al possibile quella flora svariata. A questo scopo, oltre agl'indicati, mi servì ancora, per la diversa intensità di tinta che assumono con esso i vari batteri, il metodo che SANFELICE ha proposto per i blastomiceti con il liquido di Ehrlich e l'acido ossalico.

In secondo luogo, nell'intento di valutare i risultati ottenuti dagli autori che mi hanno preceduto, e di confrontarli con i miei, applicai anche nei miei casi i metodi di colorazione da essi impiegati. Così, oltre al metodo di Gram già indicato e di cui si valsero RANKE e ROSSI, usai la colorazione col violetto di genziana, impiegato da SCHIMMELBUSCH, e quella colla saffranina all'acqua d'anilina, adoperata da BABES e ZAMBILOVICI.

Da ultimo feci la ricerca dei blastomiceti, valendomi dei due metodi proposti all'uopo da SANFELICE (⁷), quello indicato col liquido d'Ehrlich e l'acido ossalico, e l'altro con la saffranina e il verde malachite.

Descrizione istologica. — Essa fu già fatta ripetutamente da altri, per cui io mi limiterò a riassumerla nelle sue linee generali. Però ai dati già noti io dovrò aggiungere alcuni altri, a proposito dei quali sarò meno succinto.

Il tessuto gangrenato è pallido in totalità, e non presenta nuclei coloriti. In mezzo a lui si vedono voluminose zolle ialine da trasformazione dei fasci connettivali, zolle che, avvicinandosi alla parte vitale, divengono più numerose e prevalgono su tutto il resto. Se vi esistono dei fasci muscolari, essi presentano le fibre divise in grossi frammenti, qualcuno d'aspetto ialino o con la tendenza a scomporsi nelle fibrille primitive. Il derma è spoglio d'epidermide ed ha le papille rigonfie.

Il passaggio dal tessuto gangrenato a quello vitale nei miei casi è sempre rapido. A livello del derma, appena prima di entrare nella parte vitale, comincia ad apparire qualche sfondo o gomito ghiandolare con gli epiteli parzialmente coloriti, ma scomposti e frammentati; più profondamente si trova invece non di rado qualche vaso o fascetto nerveo con i nuclei delle fibrocellule muscolari o con quelli dell'endonervio pure coloriti. Entrando nel tessuto conservato, se si è nel mezzo alle cellule adipose, si vedono solo comparire coloriti i nuclei di dette cellule, nè, di regola, vi è altro mutamento. Se invece vi sono tramezze connettivali un po' spesse o fasci muscolari, oltre ai nuclei del tessuto coloriti, si vede una striscia di infiltrazione parvicellulare a nuclei e cellule in gran parte frammentati, striscia molto stretta e poco fitta, soprattutto nei fasci muscolari. A questo livello, spesso, ma non sempre, i vasi sono chiusi da reticolo fibrinoso o da trombi di leucociti a nuclei più o meno frammentati. I fatti emorragici, a causa dei liquidi in cui erano stati serbati i pezzi, non si possono rilevare convenientemente, non appaiono però molto spiccati. In conclusione è esatto quanto disse SCHIMMELBUSCH, che *il noma è caratterizzato da una mortificazione acuta di una parte, con una moderata reazione del tessuto che la circonda.*

Ecco ora le aggiunte che io posso fare a quanto hanno descritto gli altri:

Nei preparati per la cariocinesi nel primo tratto della parte vitale, a stento si vedono delle cellule fisse del connettivo, e più di rado ancora degli elementi delle pareti vasali, i quali presentano un aumento della cromatina, e qualcuno ha anche il nucleo cinto da un alone un po' chiaro. Non trovai mai delle forme sicure di mitosi, nemmeno iniziale. Questo, mentre i pezzi erano stati levati pochissime ore dopo morte ed erano stati conservati in modo conveniente. Questo concorda con gli altri scarsi segni di reazione che presentava questa zona di contorno.

Le zolle ed i fasci connettivi ialini, che sono così copiosi nel primo tratto della

gangrena, persistono, benchè non numerosi, anche penetrando nel tessuto vitale, e vi scompaiono gradatamente quando ci si è approfonditi in lui di un buon tratto.

Nei preparati coloriti col metodo di Weigert per la fibrina, appena si entra nel tessuto vitale si vede nelle tramezze connettivali un reticolo fibrinoso, fino e denso, che le compenetra per intero. Esso si può seguire, benchè si faccia un po' meno fitto, nelle tramezze stesse fino all'estremo limite dei tagli ad 1-2 centimetri al di fuori della gangrena, per cui doveva continuare anche più lontano. Nella parte mortificata manca completamente. Esso è del tutto simile a quello che nella difterite infila il tessuto della mucosa sotto la neomembrana, e che nella stessa malattia si osserva nelle ghiandole linfatiche, specialmente nelle lacune sottocapsulari. Non vi ha dubbio che si tratti di reticolo fibrinoso e non di reticolo connettivale in degenerazione ialina, con cui solo potrebbe essere confuso, perchè ha tutto l'aspetto e la finezza del reticolo fibrinoso, e perchè nei preparati in cui la decolorazione coll'olio di anilina si è spinta un po' oltre questo reticolo mantiene il colorito violetto, solamente un po' sbiadito, come la fibrina dell'interno dei vasi, mentre i fasci e le zolle ialine assumono una tinta verdognola. L'esistenza di questo reticolo spiega in parte la tumefazione dei tessuti attorno alla gangrena, e dev'essere in rapporto con altri fatti patologici, specialmente per ciò che riguarda le piastrine, fatti, che, almeno in parte, si possono prevedere.

Colorando le fibre elastiche col metodo Unna-Tänzer, e seguendole, si nota che mentre esse e i fasci da loro costituiti sono copiosi nel tessuto vitale, quando invece da questo ci avviciniamo alla gangrena si diradano con rapidità, e appena si entra nella gangrena, in qualche preparato scompaiono completamente, e sugli altri si fanno molto scarse e non più a fasci, ma isolate. Ciò mi porta a ritenere che anch'esse, come i fasci connettivali con cui si accompagnano, subiscano la degenerazione ialina.

Per ultimo ricordo un dettaglio di struttura del territorio gangrenato. In questo, in mezzo alle cellule adipose, dove due o tre di queste si appoggiano, si vede una trama costituita da filamenti ineguali anastomizzati fra loro, in buona parte fini. Per renderla evidente occorre una colorazione diffusa molto intensa. Nel tessuto vitale ciò non si osserva. A tutta prima tale trama sembrerebbe di natura fibrinosa, ma si scolora col metodo Weigert; non risulta nemmeno di fibre elastiche, perchè non si tinge col metodo Unna-Tänzer. Non resta quindi a supporre se non che sia costituita dalla scarsa sostanza intercellulare o da avanzi del protoplasma delle cellule, che per il resto si sia riassorbito e in quella parte si sia coagulato.

Microrganismi nei tessuti. — CASO I. In esso la gangrena era limitata e doveva ritenersi iniziale, cosicchè, sotto l'aspetto batteriologico, poteva sperarsi che il caso fosse quasi puro. Avverto che nei tagli manca la mucosa.

Nei preparati coloriti col metodo di Gram a stento si vedono alcuni bacilli grossi, lunghi, flessuosi, talora ripiegati ad ansa, quasi sempre isolati. Solamente in un piccolo tratto appaiono numerosi ed ivi sono più corti. Anche là dove esistono non mostrano di avere che un rapporto accidentale di distribuzione con la gangrena. Eccezionalmente in qualche taglio si vedono rarissimi cocci a catena, lontani anch'essi dal confine della gangrena. In alcuni preparati però, all'interno del tessuto vitale, non molto lontano dalla necrosi, si vedono due vasi linfatici ripieni di streptococchi a catene piuttosto lunghe.

Nei preparati coloriti col metodo di Weigert i fatti mutano profondamente. Nel tessuto gangrenato (fig. III) si vede una quantità sempre grande, e in qualche punto veramente enorme, di bacilli lunghi 3 a 4 μ , fini, dritti, spesso un po' appuntati agli estremi, qualcuno con spazio chiaro al centro, identici per forma a quelli che descrissi nei preparati per distensione sui vetrini fatti dal confine della gangrena del terzo caso. Non di rado sono riuniti a coppie, o paralleli, o l'uno in fila all'altro, dritti o disposti ad angolo ottuso. Fra le cellule adipose e negli interstizi del tessuto sono rivolti in

tutti i sensi, senza che però siano in un vero disordine. Ivi i miei preparati riproducono completamente la fig. 3^a della tavola di BABES e ZAMBILOVICI. Nei fasci connettivali si sono interposti tra le fibrille, sono paralleli alle stesse, e sono così fitti e disposti regolarmente che talvolta, a tutta prima, non parrebbero microrganismi, ma sembrerebbero dovuti ad una particolarità di struttura dei detti fasci. Nei muscoli si sono intromessi tra fibra e fibra, a ciascuna delle quali costituiscono un vero astuccio, che si vede con evidenza nelle sezioni trasversali delle fibre stesse. I vasi nel territorio della gangrena sono trombizzati, ed i bacilli si accumulano a ridosso delle loro pareti come in una guaina linfatica, ed ivi, non di rado, sono così fitti da costituire una striscia, che, a piccolo ingrandimento, sembra un cordoncino. Talora si vedono anche nella struttura delle pareti vasali, e appaiono disseminati in numero considerevole anche nella sostanza del trombo.

Ma il fatto che svela in modo speciale l'importanza di questi bacilli è dato dai rapporti che essi hanno con i confini della gangrena. Nell'estremo limite di questa, là dove si entra nella parte vitale, essi sono copiosissimi e vi costituiscono come una specie di onda, di cumulo allungato, che cinge la parte conservata. Dissero bene BABES e ZAMBILOVICI che ivi da soli quei bacilli costituiscono per intero il tessuto. Al contrario, quando si entra nel tessuto conservato, i detti bacilli diminuiscono con grande rapidità e scompaiono. Più oltre, sempre nel tessuto vitale, non si vedono più nè nel tessuto stesso, e nemmeno nei vasi linfatici e nei sanguigni.

Risultati identici a quelli descritti per il metodo di Weigert li ottenni col bleu alcalino di Loeffler e con la fucsina fenica.

CASO II. In questo caso la dimostrazione completa dei microrganismi riuscì assai difficile. Per le condizioni in cui erano stati raccolti i pezzi, e perchè ritardai più di sei mesi le inclusioni, tutte le colorazioni dei tagli risultavano assai stentate e incomplete. Così in essi già istologicamente non vi potei dimostrare il reticolo fibrinoso che ho descritto sopra, ed anche le zolle di sostanza ialina si colorivano debolmente. Per tal ragione in questo caso la distinzione delle specie microbiche mediante la successiva applicazione dei diversi metodi di colorazione si poteva bensì fare, ma solamente dopo tentativi ripetuti, e nemmeno allora con quella completezza con cui si fece nel caso precedente, e specialmente nel successivo.

Col metodo di Gram restano colorite tre specie di microrganismi morfologicamente diversi: 1. Dei lunghi filamenti, tortuosi, spesso ripiegati, simili, ma più sviluppati di quelli del caso precedente. In complesso, per le dimensioni, potrebbero essere dati da *leptothrix buccalis*, che però nei tagli sottoposti all'azione dell'iodio non si colorano più in azzurro. Essi si osservano soprattutto nella parte di gangrena che può dirsi in isfacelo, ed ivi, a tratti a tratti, sono copiosissimi. Portandosi invece verso la parte vitale, diminuiscono con rapidità, e scompaiono completamente, o quasi, un buon tratto prima di raggiungerla. Per questo non presentano con la gangrena rapporti stretti di distribuzione. — 2. Dei micrococchi isolati o a coppie, relativamente scarsi e limitati costantemente alla sola parte superficiale della gangrena. — 3. Dei bacilli corti (μ 1.5-2), lunghi di regola due volte la grossezza, quasi sempre diritti, ad estremi arrotondati; di regola isolati, solo qualche volta a coppie l'uno in fila all'altro. Essi, nella parte superficiale della gangrena, sono copiosi o disseminati, o qua e là raccolti anche a strisce e a specie di cumuli. Avvicinandosi alla parte conservata diminuiscono, e, di regola, mancano nell'ultimo tratto di gangrena, che precede immediatamente la parte vitale. Questo bacillo, per le dimensioni e la distribuzione, mi ricorda quello descritto da Rossi nei casi da lui studiati.

Col metodo di Weigert, oltre alle tre specie sopra accennate, si vedono ancora dei bacilli fini, analoghi a quelli descritti nel caso precedente. Qui però il loro colorito è più sbiadito che nel primo caso, tanto che in parecchi punti appena si intravedono,

ciò che dev'essere in rapporto con la generale difficoltà che in questo caso si ha a colorire in qualsiasi modo i tagli. Perciò, onde vedere convenientemente codesti bacilli, ho dovuto valermi, più che in tutti gli altri casi, dei preparati col bleu di Loeffler con la fucsina fenica, e, meglio di tutti, con la saffranina in acqua d'anilina. In questi ultimi preparati tali bacilli si presentano copiosissimi soprattutto nella zona necrotica che confina con la parte vitale, ed ivi sono così fittamente e regolarmente infiltrati nel tessuto, che da soli ne costituiscono una gran parte della trama. Sia per il loro numero che per la distribuzione, non vi è alcuna differenza da quanto descrissi nel primo caso. Anche qui all'entrare nel tessuto vitale scompaiono rapidamente, e non se ne vedono più in nessun sito di tale tessuto. La forma è pure identica, invece le dimensioni sembrano maggiori, benchè di poco, giacchè misurano da μ 4 a 6.

Caso III. Come nel caso precedente, col metodo di Gram restano coloriti dei grossi bacilli, dei lunghi filamenti come di leptothrix, copiosi nei tagli di tutti i pezzi, ma copiosissimi nelle sezioni di un pezzo che comprende in parte la glandola salivale sottomascellare. Al solito essi sono abbondanti nella zona più superficiale della gangrena, intendo dire più lontana dai tessuti vitali, soprattutto se in via di sfacelo, mentre sono scarsi nella porzione di necrosi, che, anche lontana dal tessuto vivo, conserva ancora la struttura primitiva. Mancano poi totalmente nella zona necrotica che confina immediatamente con i tessuti vitali. Aggiungo che sono assai più numerosi in quel tratto di taglio che è dal lato della mucosa, ciò che tradisce la loro origine boccale.

Vi sono pure dei micrococchi isolati o a coppie, fra cui alcune nettamente capsulate. Essi, nella porzione di gangrena che cade in isfacelo, formano dei veri ammassi e delle grosse strie; invece diminuiscono rapidamente avvicinandosi ai tessuti vitali, e, di regola, scompaiono un buon tratto prima di raggiungerli. Qui non si vedono quei bacilli corti, ad estremi arrotondati, che descrissi nel secondo caso.

Col metodo Weigert, oltre ai precedenti, si colorano dei bacilli fini, ad estremi appuntati, così simili, anche per dimensioni, a quelli che descrissi nel primo caso, che non ne do la descrizione per non ripetermi inutilmente. Devo solo dire che qui, in condizioni opportune di luce e di sottigliezza dei tagli, i bacilli appaiono limitati da una sottile linea chiara, che per la sua esilità non può paragonarsi ad una vera capsula, e che s'intravede del resto anche nei bacilli del caso primo. Anche in questo caso i detti bacilli, benchè sparsi ovunque, appaiono però, in modo speciale, copiosissimi in quella zona di gangrena che precede immediatamente i tessuti ancora vivi. Anzi qui è evidentissimo un fatto che, del resto, ho già notato nei casi precedenti. Nelle grosse tramezze del tessuto, là dove la gangrena, finisce e si passa alla parte conservata, i bacilli sono così numerosi da costituire una stria continua, come un'onda, che nei preparati a doppia colorazione (carminio litico e metodo di Weigert), a piccolo ingrandimento (fig. I) si presenta come un cordoncino violetto che cinge immediatamente la parte conservata. Appena fuori dal detto cordoncino (fig. II), dal lato del tessuto vivo i nuclei incominciano a colorirsi, mentre i bacilli scompaiono tosto. È specialmente nelle tramezze più vicine alla mucosa che questo fatto è evidente, ciò che fa ritenere che questi bacilli siano entrati per la via della cavità orale. Come al solito nel tessuto conservato, anche nei vasi sanguigni e linfatici i detti bacilli non si vedono più.

Devo qui notare che col metodo Weigert questi bacilli si colorano bensì, ma non intensamente, e che anzi taluni, specialmente nelle parti più sottili dei tagli, sono assai pallidi. Di più, se si confrontano i preparati coloriti col metodo Weigert con quelli coloriti con un metodo più generale, ad esempio col bleu alcalino di Loeffler, si nota che in questi ultimi il numero dei bacilli è maggiore che in quelli col metodo di Weigert, e che vi si vedono alcuni bacilli assai fini, che nei preparati col Weigert sfuggono. Per quanto ho veduto finora, io sono portato a ritenere che ciò non dipenda altro che da un'accidentalità di colorazione, però non posso nemmeno escludere totalmente che

si tratti di diversità di specie. Con questo giova insistere che i bacilli che in grandi masse hanno più stretto rapporto con la gangrena, si colorano col metodo di Weigert.

Aggiungo, da ultimo, che nei preparati provenienti da pezzi fissati col sublimato i detti bacilli, come del resto quasi tutti gli altri batteri che si trovano nei tagli, si colorano spesso a zone e a tratti, ed assumono, di conseguenza, un aspetto granuloso.

Per i blastomiceti. — Come è noto, al presente, questo studio è di piena attualità soprattutto in Italia, e si cerca di dimostrare l'importanza di questi organismi nella produzione dei tumori, della rabbia, ecc. Ora il noma ha già a questo proposito delle tradizioni anche remote. Così i microparassiti che avrebbero veduto FRORIEP e STRUEH potevano ben essere di quella natura. Ma, di più, anche BABES e ZAMBILOVICI, nel 2° e 3° dei loro casi, hanno isolato una torula, di cui descrivono i caratteri colturali, e con cui fecero prove nei comuni animali da esperimento, trovando però che non era patogena.

Nelle mie ricerche, come ho già indicato, usai i metodi di colorazione proposti da SANFELICE. Le ricerche poi non le feci che negli ultimi due casi fra i tre esposti. Ora, in alcuni tagli potei dimostrare delle forme simili a quelle dei blastomiceti, ma esse furono sempre estremamente rare, erano situate solamente nel tessuto in isfacelo, e non presentavano con la gangrena alcun rapporto che non potesse essere ritenuto accidentale. *Per tutto questo non esito a dichiarare ch'essi non dovevano avere nessuna importanza nella produzione della malattia.*

Ora, dopo la descrizione che ho appena finita, credo che si possa riassumere, ed anche rappresentare, la distribuzione di microrganismi nel noma in un modo schematico. Supponendo di aver davanti un caso di tale malattia con ampia placca di gangrena e di poter per qualche tempo rendere trasparenti i tessuti in modo che apparissero nel loro interno i microrganismi, ecco che cosa si vedrebbe. Al centro della gangrena vi sarebbe un'area più o meno ampia occupata da parecchie specie di microrganismi mescolati. Appena al di fuori di questa si vedrebbe un'altra zona di gangrena, che giunge fin contro i tessuti vitali, popolata questa da una specie unica, quella dei bacilli fini. Nè qui è tutto. Questi bacilli, benchè numerosissimi in tutta questa zona, lo divengono assai più contro il margine dei tessuti vivi, al quale si adattano con tutta regolarità, di cui seguono ovunque le sinuosità e le sporgenze a modo di onda che cinge il lido e minaccia d'invaderlo.

Se dopo ciò si volesse valutare l'importanza dei vari microrganismi riscontrati in rapporto all'origine della malattia, credo che non sarà necessario di dimostrare che i grossi bacilli putrefattivi, le forme di leptothrix e i micrococchi non potevano essere la causa prima della malattia. Ciò era troppo evidente per l'incostanza della loro esistenza e per l'irregolarità della loro distribuzione, che non offriva, colla gangrena, nè coll'estendersi di lei, nessun rapporto stretto. Con questo non voglio escludere che taluni di loro, specialmente i micrococchi, non potessero avere un'influenza, se non sull'inizio, almeno sull'ulteriore andamento e specialmente sulle possibili complicazioni della malattia.

Invece deve prendersi nella massima considerazione quel bacillo che si trovava al confine della gangrena, e, pur non trascurando i coefficienti dati dalle malattie pregresse e dalla naturale predisposizione dell'organismo, non dubito di affermare che quel bacillo doveva essere la causa principale del noma. Eccone le ragioni.

Esso, prima che da me, fu rinvenuto nei loro casi da BABES e ZAMBILOVICI, e con tutta probabilità anche da SCHIMMELBUSCH. Per BABES e ZAMBILOVICI non lasciano dubbio la descrizione dei microrganismi nei tessuti da loro data, le figure specialmente del primo caso, che riproducono in tutto i miei preparati, e il metodo di colorazione da essi adottato ⁽¹²⁾, che anche nei miei casi ha corrisposto completamente. Per SCHIMMELBUSCH la descrizione dei bacilli da lui veduti e soprattutto la loro distribuzione in buona parte sono identiche alle mie e il metodo di colorazione di cui egli si valse anche per mia esperienza è sufficiente. Invece sono diverse le figure, ma desse, pel modo con cui sono fatte, si devono ritenere appena schematiche. Ognuno capisce che questa costanza di reperto in casi di noma, sviluppatasi in località così lontane fra loro, deve avere una grande importanza.

Io qui non posso chiamare a confronto le ricerche di RANKE, nè quelle molto accurate di ROSSI, perchè le une e le altre vennero fatte col metodo di Gram, il quale, con un buon numero di confronti, io ho trovato insufficiente. Con questo mi spiego i risultati di RANKE, che rinvenne quasi esclusivamente dei cocchi. Non posso però escludere che almeno ROSSI abbia veduto i bacilli di cui discuto, giacchè anch'io per la prima volta li vidi, o, a dir meglio, li intravidi in un preparato tinto col metodo di Gram, ma nei punti dove fortunatamente la decolorazione non aveva raggiunto il grado solito a quel metodo.

L'argomento maggiore a prova che quel bacillo è la causa principale del noma, è dato dalla di lui distribuzione e dagl'intimi rapporti che ha colla gangrena. Ormai è noto da tempo che, di regola, i batteri che sono causa di malattia assumono nei tessuti delle disposizioni tali che svelano la loro importanza eziologica. Orbene, il bacillo in questione ha pel noma distribuzione tale e rapporti così convincenti, che non ne hanno di maggiori lo streptococco di Fehleisen per la risipola e i piogeni colle piaghe e sui confini degli ascessi. Questi rapporti si possono riassumere nelle due formole seguenti: 1. *Là dove il bacillo scomparisce, cessa pure la gangrena*; 2. *Là dove la gangrena si estende invadendo i tessuti vitali, ivi il bacillo esiste in quantità enorme, maggiore che altrove*. E questo si osserva ovunque si voglia tagliare la zona di passaggio dalla necrosi alla parte viva, e deve pure mantenersi sempre così anche lungo il decorso della malattia. Ricordo al proposito quanto ho già esposto sopra, cioè come, seguendo giorno per giorno coi preparati per distensione sui vetrini il margine della gangrena, che con rapidità invadeva i tessuti circostanti, nel di lui succo abbia sempre trovato il bacillo costante e copioso.

Vi è anche un altro fatto che non va trascurato, e si è che *nel primo caso*, in cui la malattia si poteva ritenere appena all'inizio e la gangrena era assai limitata, *il bacillo vi era già, vi era in quantità enorme e vi era quasi solo*.

Riguardo alla via per la quale il detto bacillo doveva essere arrivato nei tessuti, vi ha ragione di ritenere che fosse quella della cavità della bocca, perchè la gangrena era sempre più ampia dal lato della mucosa, ed ivi doveva essere iniziata, e perchè i bacilli appunto verso la mucosa assumevano meglio la loro disposizione caratteristica.

Nel 2° e 3° dei casi esposti ho cercato coi tagli il detto bacillo anche nei tessuti degli altri organi, e nel 2° caso osservai a questo scopo i polmoni, la milza ed i reni, e nel 3° le ghiandole linfatiche sottomascellari, i polmoni e la milza.

Nei polmoni dell'uno e dell'altro caso non trovai mai il bacillo, ma invece rinvenni nei centri pneumonici e pel 3° caso negli ascessolini che ho indicati, dei cocci a coppie e in catenule. Negli altri visceri, comprese le ghiandole linfatiche, non trovai nessuna specie di microrganismi.

Questo porterebbe a credere che nel noma il bacillo resti circoscritto alla parte malata, allo stesso modo con cui il bacillo di Loeffler resta nella difterite, di regola, circoscritto al sito difterizzato. Istologicamente poi negli organi indicati non mi è parso che vi esistessero delle alterazioni in qualche modo caratteristiche.

Avrà forse recato meraviglia come io sia venuto fin qui sostenendo l'origine microbica del noma senza dire parola delle altre teorie che l'attribuiscono o ad un'alterazione vasale o ad un'azione nervosa, o lo riducono ad una manifestazione locale di uno stato cachettico generale.

Per ciò che riguarda le *alterazioni vasali*, nei miei casi non ne esistevano, almeno di tal natura da spiegare la gangrena, giacchè io non ne vidi nei tagli, nè dovevano esistere più in addietro verso i trombi, perchè, dovendosi trattare di chiusura vasale, nei tagli avrei dovuto trovare i trombi di continuazione, i quali, viceversa, non vi erano. Ma al di fuori di questo dato di fatto, che leva ogni dubbio, non credo nemmeno che il noma come si manifesta debba dipendere principalmente da un'alterazione vasale, o, in termini più concreti, da una chiusura vasale. Se ciò fosse, dovrebbe subire una distribuzione anatomica necessaria, quella dei vasi oblitterati, e invece non è così. Oltre a questo, il noma, per l'aspetto che assume di gangrena umida con sfacelo, circoscritta ad un territorio limitato, non può essere prodotta da sole alterazioni vasali, ma queste dovranno sempre essere coadiuvate dalla presenza dei microrganismi, mentre da un altro lato può essere prodotta dai soli microrganismi senz'ombra di alterazioni vasali. Questa è una regola generale per queste gangrene di tale estensione. La chiusura di un vaso non di primo ordine, quando avviene fuori dall'azione dei microrganismi, non può dare che l'infarto colle sue trasformazioni, mai provoca la gangrena di quell'aspetto. Ciò si vede di spesso nella milza e nei reni. Se mai provoca la gangrena, il più delle volte l'embolo che ha chiuso il vaso ha portato i microrganismi con sé o questi vi sono arrivati d'altra via; ad ogni modo non mancano mai. Al contrario abbiamo gangrene umide, anche estese, dovute alla sola azione dei microparassiti senz'ombra di precedenti occlusioni vasali, ed il polmone ce ne offre di frequente bellissimi esempi. È in base a questa legge che alla faccia una gangrena come quella del noma può comparire per la sola azione dei microrganismi, ma non si può assolutamente avere senza di loro per sola chiusura dei vasi.

Nemmeno lo stato cachettico generale da solo può provocarla. Esso la produce al sacro e ai trocanteri nei decubiti, ma ivi è coadiuvato dalla compressione e ancora dalla subentrante invasione microbica; ma di regola alla guancia la compressione non vi è. E giacchè ho nominato i decubiti, dirò

che ne' miei casi di noma non ne esistevano affatto. Aggiungo che il deperimento generale in alcuni casi manca come nel terzo, che ho recato, e che quando lo si osserva a malattia avanzata, non bisogna ritenere senz'altro che esistesse fin da principio, perchè può essersi sviluppato in seguito per causa della malattia, giacchè gli infermi di noma per parecchie ragioni si assottigliano a vista d'occhi.

Nè la sola influenza nervosa potrebbe provocare la gangrena. È di regola che i disturbi trofici d'azione nervosa dieno dei processi degenerativi e delle atrofie, ma punto mortificazione. Potrebbero invece facilitare l'invasione dei microrganismi, ma allora spetterebbe sempre a questi la parte principale. A proposito poi dei nervi ne' miei tagli non si potevano studiare le fibre nervose per la natura dei liquidi in cui erano stati conservati i pezzi, ma nei numerosi fascetti nervosi che s'incontravano, si poteva sempre vedere che erano normali il perinervio, l'endonervio ed i nuclei della guaina di Schwann.

Microrganismi isolati colle colture dal 3° caso di noma. — Più sopra ho detto il numero delle volte in cui ebbi a ripetere le colture in questo caso. Orbene, dalle colture fatte al 7 marzo dal centro della gangrena e all'8 marzo dal lato della bocca, si svilupparono tre specie di microrganismi: 1. staphylococcus pyogenes albus; 2. staphylococcus pyogenes aureus; 3. uno streptococco, che morì al secondo trasporto. Non ottenni il bacillo di Babes e Zambilovici.

In tutte le altre serie di colture che eseguii successivamente e sempre al margine della gangrena, ebbi costantemente gli stessi risultati, che qui riassumo. Nelle piastre in agar e glicerina, dopo 14 ore di termostato, vi si vedeva una quantità veramente sorprendente di colonie che parevano di una unica specie. Dopo alcune altre ore le colonie superficiali si presentavano come macchioline rotonde, larghe circa due o tre millimetri, grigie, delicatamente sfumate al margine, col centro un po' più denso. Le colonie profonde, ad occhio nudo sembravano fini granelli di polvere, e a piccolo ingrandimento presentavano una forma irregolarmente ovale o globulosa, a margini netti, qua e là erosi, colore gialliccio e struttura finissimamente granulosa.

Nelle piastre di gelatina ad una temperatura fra 10°-14° gradi, dopo circa quattro giorni comparivano delle colonie fluidificanti, a forma perfettamente rotonda, larghe circa due millimetri, costituite da un nucleo centrale irregolarmente rotondo, opaco, bianco, e da una zona periferica trasparente, di colore lievemente grigio, come polveroso.

In alcune piastre di gelatina il numero di queste colonie era così grande come quelle dell'agar, in alcune altre erano più rare, e in qualcheduna anche mancavano del tutto.

Feci la pesca di un buon numero di queste colonie sia dall'agar, sia dalla gelatina, e sempre nei trasporti vidi svilupparsi il bacillo di Babes e di Zambilovici.

Dalle stesse piastre isolai ancora lo stafilococco piogene albo e lo stafilococco piogene aureo; ma le loro colonie erano rare e nelle piastre d'agar stavano a quelle del bacillo di Babes e Zambilovici nel rapporto press'a poco dell'1 : 100.

Dalle piastre di gelatina isolai pure tre altre specie di bacilli, le cui colonie però erano rarissime, al punto che si potevano ritenere quasi accidentali, per cui di loro non proseguì la diagnosi batteriologica.

Questo per le colture fatte dal confine della gangrena. Dalle colture del polmone ottenni ancora e unicamente il bacillo di Babes. Dal cuore, fegato e milza nessun microrganismo.

Degli animali innestati col tessuto di confine della gangrena: 1° un coniglio innestato nel peritoneo (1 cmc. di tessuto nomatoso) morì dopo 7 giorni con peritonite sieroplastica e le colture del peritoneo diedero copiosissimo il bacillo di Babes e Zambilovici e poche colonie di stafilococco piogene albo; nulla dal cuore e polmoni; 2° una cavia inoculata sotto cute (1 cmc.) morì dopo otto giorni con un ascesso al sito d'innesto, e le colture del pus diedero ancora prevalentissimo il bacillo di Babes e poche colonie di staf. piog. albo; nulla dal cuore e dai visceri interni; 3° un coniglio innestato (1 cmc.) sotto la cute del dorso ebbe un esteso ascesso, e dopo 15 giorni dall'innesto, spaccato l'ascesso, le colture del pus diedero ancora in grande abbondanza il bacillo di Babes e Zambilovici. Il coniglio venne a morte dopo un mese dall'innesto con una vasta infiltrazione purulenta sotto la cute. Le colture di questa diedero sempre il bacillo di Babes. Nulla ancora dal cuore e dai visceri interni; 4° un piccione innestato sotto la cute ne ebbe una placca di gangrena. Dopo 15 giorni spaccatura di questa e colture; ma non si trovò più il bacillo di Babes e Zambilovici.

Bacillo di Babes e di Zambilovici.

Per isolarlo si devono fare le colture dal margine della gangrena, e, stante l'incostanza della gelatina, bisogna scegliere l'agar e preferire l'agar e glicerina. Si può averlo puro anche in un modo più comodo che non quello delle piastre. Si scelgono dei tubi di agar e glicerina a largo becco e, coll'ago di platino intriso del succo dei tessuti, si toccano appena in un punto centrale della loro superficie. Dopo 12-14 ore di termostato, dal punto d'innesto si è allargata su quasi tutta la superficie dell'agar una membranella semi-diafana, fina, ad onde, costituita solamente dal bacillo di Babes, dai bordi della quale si possono fare con grande facilità dei trasporti puri.

Riferisco prima i caratteri che BABES e ZAMBILOVICI danno del bacillo da loro isolato per poterli identificare con quelli del mio.

(6°, pag. 287). " Il detto bacillo innestato nella gelatina, se la coltura è recente, dà una liquefazione trasversale, che diviene totale nelle colture antiche, presentando allora un precipitato brunastro al fondo. Nell'agar e glicerina si forma alla superficie uno strato uniforme, quasi trasparente; al fondo del liquido di condensazione un precipitato bianco, brunastro, vischioso. Sulla superficie del siero si forma uno strato del tutto trasparente ed al fondo del liquido di condensazione un precipitato giallastro. Sulle patate, se la coltura è recente, si forma uno strato mammellonato, brunastro, trasparente, opalescente; la patata diviene grigio-brunastro, soprattutto alla parte superiore.

" Tali colture sono date da bacilli lunghi μ 6, diritti, paralleli, tagliati netti agli estremi, un po' saprogeni, esalanti un odore d'acidi grassi. Frequentemente divengono granulosi. Nelle colture antiche hanno una tendenza pronunciata a degenerare, divenendo pallidi e presentandosi sempre due a due.

Non si colorano col metodo di Gram. Sono soprattutto aerobî, perchè non si sviluppano che difficilmente in profondità. „

Questo nel primo caso. Nel secondo caso danno la stessa descrizione, ma con qualche dettaglio o di modifica o di aggiunta, che devo riferire.

(Pag. 293). “ Nella gelatina il deposito sul fondo appare biancastro, fiocconoso. Anche nell'agar al fondo dell'acqua di condensazione si ha un precipitato abbondante, biancastro, vischioso. Nel brodo si ha un intorbidamento uniforme, con un precipitato bianco-giallastro, fiocconoso.

“ Per la forma sono bacilli corti, arrotondati agli estremi, isolati, spesso a diplo; nelle colture antiche formano filamenti più pallidi. Sono immobili, non hanno spore, lasciano azzurro il siero al tornasole, non sviluppano gas, non crescono volentieri in profondità. „

Ho riferito questi ultimi dettagli, di cui, come si vede, qualcuno è alquanto differente da quelli riportati prima, non per far rilevare le piccole contraddizioni che, trattandosi di studio nuovo, non meraviglieranno nessuno, ma perchè nella mia descrizione io ne posso confermare qualcuno, ma naturalmente non tutti.

Descrizione dei bacilli. — Sono bacilli corti, dritti, cogli estremi arrotondati. La lunghezza media nelle colture in brodo varia fra 2-3 μ su μ 1 di larghezza; qualche volta, ma di rado, raggiungono la lunghezza di 5-6 μ . Di regola non si vedono filamenti. Le dimensioni nei vari mezzi nutritivi variano alquanto, ma dentro limiti ristretti. Nelle colture in agar di un giorno sono frequenti le forme di cocco ovale, mescolate però a bastoncini lunghi due volte la grossezza. Dopo alcuni giorni in tutti i mezzi nutritivi, anche nella semplice acqua e peptone e sulle patate, in modo speciale però nel brodo e nel latte, pigliano la prevalenza le forme di bastoncini delle dimensioni sopra-riferite, senza che però manchino le forme di cocchi ovali. Qualche volta, soprattutto nelle colture in agar o in gelatina di circa 10 giorni, i bastoncini presentano gli estremi un po' rigonfiati e si assomigliano sufficientemente alla forma di un bozzolo di baco da seta; questo nei preparati coloriti. I cocchi ovali e i bastoncini corti col metilbleu di Loeffler, ed un po' meno colla fucsina fenica, presentano assai spesso uno spazio centrale chiaro, pel quale i cocchi alquanto allungati imitano sufficientemente la forma di un comune dinamometro o anche quella di una navicella. Nei bacilli più lunghi gli spazi chiari sono non di rado 2-3, sono ineguali e sono situati senza regola al centro o verso i margini. Per essi il bacillo assume un aspetto granuloso ed appare evidentemente in fase involutiva. Eccettuate le patate, negli altri mezzi nutritivi in generale le forme involutive, almeno nelle prime due settimane, non sono molto frequenti. Nelle patate invece, già dopo una settimana sono frequenti e vi si presentano come bacilli scoloriti del tutto, o coloriti appena a punti e tratti irregolari, a margini erosi e colla tendenza a rigonfiarsi verso il centro.

Sono immobili. In goccia pendente presentano un movimento oscillatorio browniano, ma non mutano posto; lo stesso movimento si osserva anche in una goccia di coltura a cui si sia aggiunta una soluzione acquosa satura di sublimato corrosivo. Nei mezzi nutritivi liquidi si raggruppano spesso a sciami con parecchi individui addossati l'uno all'altro nello stesso senso e altri in

modo identico, ma in senso diverso, così come fa il bacillo del tifo. Non di rado, soprattutto nelle colture giovani, si vedono due bacilli l'uno in fila all'altro o in linea retta o ad angolo ottuso, ciò che è dovuto a moltiplicazione per scissione. Nella gelatina si vedono anche delle file di 3-4 bacilli.

Sottoponendo le colture in brodo per dieci minuti a 58° C., i bacilli muoiono, mentre sopravvivono per un tempo eguale a 57°.

Essi non hanno capsula, nè nelle colture nè nei tessuti animali; non hanno spore. Finora non riuscii a colorir ciglia.

Si colorano bene colla fucsina fenica e col metodo di Loeffler per le ciglia. Si colorano sufficientemente colla soluzione al metilbleu alcalino di Loeffler, soprattutto usato a caldo e colle soluzioni alcooliche acquose di violetto di genziana o di metile. Non si colorano col metodo di Gram, nè con quelli per i bacilli della tubercolosi.

Un fatto importante su cui dovrò ritornare si è questo, che dalle colture, qualunque sia la loro età e il mezzo nutritivo, il bacillo si scolora col metodo di Weigert per la fibrina.

Descrizione delle colture. — Per le *piastre di gelatina* la forma delle colture l'ho già descritta sopra. Dopo 4-5 giorni, e nei trasporti ulteriori anche più presto, alla temperatura di circa 14° C. si hanno delle *colonie superficiali* fondenti in superficie, perfettamente circolari, larghe circa due millimetri, costituite da un nucleo centrale non perfettamente rotondo, bianco, opaco, finalmente granuloso, circondato da una zona liquida relativamente larga, appena grigia, polverosa. Il margine esterno di questa zona, veduto a piccolo ingrandimento, appare formato da tanti fili, raggiati, corti, immobili, come setolosi.

Per lo sviluppo ulteriore delle colonie, che procede molto rapido, le colonie si congiungono e la gelatina resta fusa in totalità. Per questo, e perchè lo sviluppo lontano dall'aria è assai lento e stentato, non posso ancora dare una descrizione esatta delle *colonie profonde*. Spero di poter dire di loro in altra occasione.

Nei *tubi di gelatina* (10 ‰) *innestati per infissione*, tenuti a 14° C. al terzo di dall'innesto *alla superficie* attorno al punto di penetrazione dell'ago la gelatina si è fusa a forma di coppa larga fin 10-12 millimetri, ma poco profonda. Sul fondo della tazza vi è una piccola chiazza bianca, fiocconosa; al di sopra la parte fusa è grigia, sensibilmente torbida. Dal mezzo della tazza *lungo la puntata* si approfonda un nastricino grigio, a trama sottile, che in alto è largo 2-3 millimetri ed in basso termina di solito a punta; attorno a questo la gelatina non è fusa. Nella gelatina e glucosio (2 ‰), dopo 4-5 giorni si sviluppano profondamente una o due piccole bolle di gas, che in seguito si ingrandiscono alquanto. Nella gelatina semplice il gas manca.

La liquefazione della gelatina si estende in basso lentamente, e dopo un mese, alla temperatura indicata, è alta circa due centimetri, ed allora sul di lei fondo, che è piatto, vi è depositato uno straterello bianco, fiocconoso. Dopo due mesi tutta la gelatina è sciolta. *Nella gelatina e glucosio* la fusione procede più lentamente, e dopo due mesi è estesa appena ai $\frac{2}{3}$ del mezzo nutritivo.

Questo va detto per i primi trasporti dal cadavere tenuti a 14° C. Ora però, dopo avere ripetuto i trasporti molte volte, e tenendo i tubi di gelatina a 20°-22°, la vegetazione è assai più rigogliosa. La liquefazione superficiale è già evidente dopo 14 ore, essa si mantiene sempre prevalente, ma anche lungo tutta la puntata è manifesta una sottile striscia di fusione, più sottile in basso. La liquefazione poi già al quinto giorno dall'innesto si è estesa a tutto il mezzo nutritivo.

Per l'*agar* nelle piastre le *colonie profonde* sono identiche a quelle che descrissi sopra nelle piastre fatte dal confine della gangrena; invece quelle *superficiali* appaiono alquanto differenti. In primo luogo esse hanno una tendenza abbastanza spiccata a confluire, costituendo una membranella; in secondo luogo anche quelle che si mantengono isolate hanno ancora la forma di macchiolina grigia, semidiafana, sfumata, ed una dimensione di 2-3 millimetri, come descrissi nelle colonie superficiali delle piastre dal confine della gangrena, ma al contrario di queste presentano di rado il centro più denso, e poi, benchè in grado appena avvertibile, appaiono un po' più spesse in totalità e in modo uniforme. Sono, nel complesso, differenze leggieri, che si possono spiegare coll'adattamento alla vita saprofitica sui mezzi colturali, sulle quali dovrò ritornare più tardi, quando mi occorrerà discutere se il bacillo di Babes e Zambilovici sia davvero il bacillo del confine della gangrena, il vero bacillo del noma.

Per l'*agar* in tubi, *se inclinati a becco di clarino*, si ha già nelle prime 14 ore la sottile patina estesa fin contro le pareti del tubo, già descritta da Babes e Zambilovici. Essa nei primi giorni è appena grigia e quasi del tutto trasparente, in seguito però il color grigio si accentua e diviene più opaca; la consistenza è sempre tenera. Nell'*agar semplice*, specie nei primi giorni, la patina è continua, uniforme, invece *nell'agar e glicerina* e *nell'agar e glucosio* appare ondulata. In tutti *l'acqua di condensazione* diviene un po' torbida e presenta sul fondo un deposito bianco fiocconoso.

Nell'*agar* innestato *per puntata*, *se semplice* o *con glicerina*, si forma alla *superficie* una membranella fin contro il vetro, grigia, non caratteristica, e non si ha quasi nessuna vegetazione lungo la puntata. *Nell'agar e glucosio*, ancora *per infissione*, già dopo 24 ore si sono sviluppate numerose bolle di gas sia nello spessore del mezzo nutritivo, sia contro la parete, bolle che vengono tosto invase dalla vegetazione batterica. Dopo due a tre settimane le bolle gradatamente sono scomparse, e al loro posto restano delle falde grigie, sospese, dovute alla vegetazione batterica avvenuta nel loro interno.

Nel *fucus crispus* *per infissione* alla superficie si forma una membranella grigia non caratteristica, mentre in profondità non si ha quasi nessuno sviluppo.

Sul *siero di sangue* coagulato dopo 14-20 ore si è formata una patina grigia, quasi diafana, eguale a quella sull'*agar*, mentre nell'*acqua di condensazione* compare un deposito bianco fiocconoso.

Sulle *patate* si costituisce una zolla, che si allunga poi a nastrino, abbastanza sollevata, nella prima settimana, con superficie mammellonata, come dicono BABES e ZAMBILOVICI; in seguito più uniforme ed eguale, di colorito grigio-biancastro, tendente al crema. Il nastrino può raggiungere la larghezza

di un centimetro e mezzo; esso, toccato coll'ago, presenta una consistenza come di poltiglia. La patata diviene bruna, non però sempre in grado eguale.

Nel *brodo* nel primo dì si ha un intorbidamento un po' più leggiero di quello da bacillo del tifo, poi eguale a questo. Non si forma membranella alla superficie. Dopo alcuni giorni sul fondo si trova un deposito non abbondante, fiocconoso, bianchiccio. Anche nel *brodo* e *glucosio* non si vedono comparire bolle di gas alla superficie.

Nel *latte*, nel secondo giorno di termostato, sotto la membranella superficiale della crema, si separa uno strato di siero lattiginoso, alto all'incirca un centimetro, e sotto questo *si forma un coagulo tenero, quasi fiocconoso*. Nei giorni successivi lo strato di siero si estende in basso, mentre il coagulo si impicciolisce. Dopo due settimane il coagulo è ancora tenero e fiocconoso, ma non rappresenta che $\frac{1}{6}$ della quantità totale del liquido innestato, il resto è tutto siero. Ciò mi fa dubitare che il coagulo venga gradatamente ridisciolto senza opacare. Il latte poi, malgrado la coagulazione, *presenta sempre, anche dopo alcune settimane, spiccata reazione alcalina*. Ciò contrasta con quanto avviene col *bacillus coli*, il quale forma coagulo duro, di volume proporzionato alla quantità innestata, con reazione fortemente acida.

Per l'*indolo* usai la soluzione di peptone in acqua distillata (peptone 1, acqua distillata 100, cloruro di sodio 0.50). Sempre dai tubi su cui cercavo la reazione dell'indolo, come da quelli per le ricerche che riassumerò tosto sul potere fermentativo, inversivo, riduttivo, come per assicurarmi che le colture erano pure, da ognuno di essi facevo un trasporto di controllo in agar e glicerina, che rivedevo metodicamente nei dì seguenti.

La *reazione dell'indolo fu sempre negativa*, anche dopo quattro settimane dall'innesto, e ciò sia col solo acido solforico o coll'aggiunta della soluzione di nitrito di potassa, a freddo, a caldo, subito e dopo 24 ore. Fu pure negativa, oltre che nelle colture, nell'acqua e peptone semplice, anche in quella in cui alla stessa soluzione si era aggiunta o glicerina (4 ‰), o mannite, o lattosio, o saccarosio, o glucosio (2 ‰).

Potere fermentativo. — *Le piastre di agar e lattosio (5 ‰) con tintura di tornasole, secondo il metodo di Wiertz, restano sempre azzurre anche dopo parecchie settimane.*

L'acqua peptonata con lattosio e fenolftaleina, secondo il metodo di Abba⁽⁸⁾, nel primo dì pare che si scolorisca, ma al secondo ridiventa rosea e resta sempre tale. Questo stesso fatto vidi avvenire nella soluzione preparata da me *anche col bacillus typhi*.

Anche la *soluzione di acqua e peptone con lattosio al 2 ‰*, non colorita e saggiata dopo alcune settimane colla tintura di tornasole, *appare sempre alcalina*.

Quindi il *bacillo di Babes e Zambilovici non fa fermentare il lattosio*, e la coagulazione del latte che esso induce deve dipendere da altri fattori.

La soluzione di *acqua peptonata con mannite 2 ‰* resta pur sempre alcalina.

Egual risultato colla *soluzione peptonata a cui si è aggiunta la glicerina al 4 ‰*.

Se invece, sempre alla detta *soluzione di peptone*, si è aggiunto *glucosio* al 2 ‰, già al secondo giorno dall'innesto la si vede divenire *fortemente acida* e tale resta in seguito. Così pure, innestando il brodo di carne alcalino a cui si è aggiunto glucosio 2 ‰ e tintura di tornasole, fra il secondo e il terzo giorno lo si vede mutare definitivamente il suo colore in rosso-rubino.

Potere inversivo sul saccarosio. — Usai a ciò *due soluzioni di saccarosio*, privo di glucosio, fatte nella solita acqua e peptone, l'una al 2 ‰ di saccarosio, l'altra al 5 ‰. Per reattivi adoperai la soluzione di Boettger-Almen, detta reattivo di Nylander, e il liquido di Fehling. Da tutte le ricerche risultò che questo bacillo *non ha nessun potere inversivo*.

Potere di trasformare i nitrati in nitriti. — Usai la nota soluzione di peptone coll'aggiunta di 0.50 ‰ di nitrato di potassa privo di nitriti. Nelle colture costantemente già al secondo giorno dall'innesto, sia col metodo di Gries, sia coll'acido acetico e salda d'amido iodurata si trovava una forte quantità di nitriti.

Mezzi nutritivi colorati. — Usai la gelatina e il brodo di carne in parte coloriti colla fucsina secondo il metodo di Gasser, in parte tinti colla miscela di colori alla Noegerath.

Dei *mezzi fucsinati* la *gelatina*, tenuta a 12°-14° C. nello spazio di 5 giorni, viene decolorita completamente fin là dove è arrivata la punta dell'ago, e nei giorni immediatamente successivi si decolora anche al di sotto. Il *brodo* si decolora con discreta rapidità nei primi quattro giorni, però conserva per circa due settimane una sfumatura rosea. Il deposito ha un color foglie di rosa.

La *gelatina* tinta colla miscela di *Noegerath*, nei primi 4-6 giorni muta il verde in un color roseo assai sbiadito, che in seguito si indebolisce assai lentamente; una sottile zona superficiale conserva ancora un colore fra il verde ed il turchino.

Il brodo alla *Noegerath* dopo 24 ore ha mutato il color verde in una debolissima tinta rosea sporca, e dopo tre giorni è scolorito del tutto, meno in una sottile zona superficiale, che resta verdognola.

Sviluppo di odori. — La constatazione degli odori è sempre infida, perchè troppo relativa alla persona dell'osservatore. BABES e ZAMBILOVICI avvertirono un odore di acidi grassi. Il mio bacillo, sia nel brodo di carne, sia nell'acqua e peptone semplice, o con glicerina, o con mannite, svolge *un odore non forte*, che scaldando diviene acuto, nauseante, *come di gangrena*. Lo stesso risultato dalla gelatina quando è fusa. Nell'acqua peptonata e glucosio sviluppa un lieve odore aromatico, che non cresce sensibilmente a caldo.

Pigmenti. — L'acqua e peptone dopo dieci giorni dall'innesto, da scolorita che era, presenta una leggiera tinta verdognola, che dopo un mese è evidente e dopo due mesi tende al bruno. Anche le soluzioni della stessa acqua peptonata con mannite, glicerina e lattosio nello stesso tempo assumono un

identico colore. Lo stesso siero che si separa dal latte coagulato, prende una lieve tinta verdognola. Anche nell'agar e glucosio, in cui lo sviluppo avviene in profondità, all'interno delle bolle di gas, dopo alcune settimane, si ha pure la tinta verdiccia. Essa esiste anche nella gelatina, che è stata fusa, ma ivi è meno sensibile.

1. *Culture anaerobiche*. — Negli innesti tenuti all'aria si osserva che lo sviluppo avviene rigoglioso alla superficie, mentre è stentatissimo e quasi nullo in profondità. BABES e ZAMBILOVICI da ciò conclusero che il loro bacillo era specialmente aerobico.

A questo scopo io lo coltivai: 1. *nei tubi sotto idrogeno col metodo di Fraenkel*; 2. *nei tubi col metodo di Buchner* con potassa e acido pirogallico, tenuti questi ultimi per 24 ore a bassa temperatura prima di metterli in termostato. Materiale nutritivo sempre agar o glicerina a becco di clarino.

Nei tubi di Fraenkel, solamente al terzo giorno dall'innesto, si vede lungo la striscia dell'ago una sottilissima fettuccia larga al più due millimetri. Al settimo giorno essa si è allargata alquanto in basso; al trentesimo giorno non ha ancora coperto in totalità la superficie nutritiva, e sempre poi si mantiene così sottile che si intravede appena e a stento per trasparenza. In seguito non si muta più. Nel complesso lo sviluppo è non più di $\frac{1}{4}$ di quello che avviene all'aria. A qualsiasi epoca poi si apra il tubo e si lasci entrare l'aria, la vegetazione si fa rapidamente lussuriosa e dopo 1-2 giorni è eguale a quella dei tubi lasciati sempre all'aria.

Nei tubi di Buchner i fatti si comportano pure in modo perfettamente identico a quanto ho esposto.

Di conseguenza il bacillo di Babes e Zambilovici va ascritto agli *anaerobi facoltativi*, quantunque vegeti molto più rigogliosamente all'aria.

Questi i dati morfologici e culturali che io del bacillo di Babes e Zambilovici ho rilevato fino ad ora; se altri ne osserverò in seguito, ne farò oggetto di una successiva comunicazione.

Esperimenti sugli animali.

Esperimenti col tessuto nomatoso. — Dapprima si è tentato di riprodurre il noma negli animali e di dimostrarne in tal modo l'infettività, inoculando loro direttamente il tessuto nomatoso. Anche in questo senso fu RANKE ⁽³⁾ che tentò per primo, ma inutilmente. Dopo di lui SCHIMMELBUSCH ⁽⁴⁾ innestò pure del tessuto nomatoso levato al confine della gangrena sotto la cute della nuca di due conigli, ma con questo determinò solamente la formazione di ascessi. Invece BABES e ZAMBILOVICI ⁽⁶⁾ riuscirono a riprodurre la gangrena. Essi dal primo e dal secondo caso fecero un'emulsione in brodo col tessuto nomatoso e l'iniettarono sotto la cute della guancia a due conigli. In seguito a ciò videro comparire sul sito una placca di gangrena, profonda fino alla mucosa, a causa della quale i conigli morirono. Nelle cavie nello stesso sito e nello stesso modo produssero solamente ascessi e nemmeno essi costanti; le cavie però morirono. Nei topi bianchi si ebbe la morte senza alterazioni

locali. Un fatto importante poi si è che in tutti questi animali i detti autori poterono colle colture ricavare il loro bacillo anche dai visceri interni, per cui si era prodotta una vera setticoemia.

Come esposi sopra, anch'io inoculai tessuto nomatoso preso al confine della gangrena in quattro animali, scegliendo siti differenti di quelli adottati da BABES e ZAMBILOVICI, ma non riprodussi la gangrena che in uno solo, in un piccione. D'altronde, come l'ho già detto, ottenni il bacillo di Babes dal sito d'inoculazione, mai dai visceri degli animali innestati.

A proposito poi di questi esperimenti con tessuto nomatoso, devo dire che anche quando si riesce con loro a riprodurre la gangrena, non bisogna subito ritenere che questa sia provocata dal microrganismo che è causa di quella malattia, perchè in quel tessuto vi sono troppe specie di microrganismi anche accidentali e perchè la gangrena in certi animali (coniglio) si può determinare con facilità anche con microrganismi di specie diverse. Tali inoculazioni possono invece servire ad isolare forme parassitarie, ed è a quel solo scopo che io le ho ripetute.

Esperimenti col bacillo di Babes e Zambilovici. — Io per ora ne ho fatto un numero limitato (31 esperimenti, di cui 16 conigli, 5 cavie, 7 piccioni, 3 ratti bianchi), anch'essi coll'intendimento principale di riprodurre e di analizzare quelli di BABES e ZAMBILOVICI.

Questi autori, col bacillo ottenuto nel loro primo caso, inocularono ripetutamente: a) Dei conigli *alla guancia*, determinando al sito d'innesto un'ulcerazione a fondo gangrenoso, seguita da morte in 6-8 giorni. Non dicono se l'ulcerazione si estendeva fino alla mucosa. Il bacillo non esisteva che nel sito. b) Cavie, sempre *alla guancia*, producendo ascessi e flemmoni seguiti da morte in 8-15 giorni. c) Topi bianchi, sotto la cute, determinando la morte per setticoemia dopo 2-4 giorni.

Col bacillo ottenuto dal secondo caso ripeterono le stesse esperienze con risultati analoghi, sempre *alla guancia* per conigli e cavie, e sotto cute per i topi bianchi. Nei conigli si aveva sul sito gangrena anche con sfacelo della mucosa, nelle cavie solamente ascessi.

Nelle mie esperienze adoperai colture in brodo di carne e peptone dell'età da 24 a 48 ore, primo, secondo e terzo trasporto dalle piastre fatte in vita, e per assicurarmi che erano pure, prima di usarle ne faceva sempre un trasporto di controllo in agar ed un preparato microscopico.

Conigli. Usai solamente dei conigli giovani del peso da 700 gm. a 1000, e ciò nella considerazione che il noma nell'uomo si manifesta nelle prime età.

1° coniglio. Sotto la cute della guancia inietto 1 cmc. di coltura di 24 ore. Dopo 12 ore la guancia è assai tumida fin sotto il mento. Dopo 24 ore una larga placca centrale dell'intumescenza è cinta da una linea serpiginosa di gangrena. Dalla tumefazione emana un odore nauseante, gangrenoso. Nel 4° giorno placca di gangrena lunga cinque centimetri, estesa fin sotto il mento, circondata da uno spesso cerchio d'infiltrazione purulenta. Verso l'8° giorno la placca di gangrena si è eliminata, lasciando un'ulcera profonda fino al piano muscolare; questo e la mucosa non sono alterati. Dopo tre settimane dall'iniezione l'ulcera è cicatrizzata e il coniglio sta bene.

2° coniglio. Sempre sotto la cute della guancia inietto $\frac{1}{2}$ cmc. di coltura di 48 ore. Il decorso è identico al precedente: la placca di gangrena è però larga appena 3 cm,

3° coniglio. Nello stesso sito iniezione di $\frac{1}{4}$ di cmc. di coltura di 48 ore. Decorso come sopra; la gangrena è larga 15 millimetri.

4° coniglio. Nell'identico sito iniezione di due gocce sole della coltura di 48 ore. Tumefazione seguita dalla formazione di un ascesso grosso mezza noce, che si apre all'esterno, e in tre settimane si cicatrizza. Non si ha gangrena e la mucosa è rispettata.

Da queste esperienze risultava come il *b. di Babes* inoculato sotto la cute della guancia vi determinava di regola la gangrena, ma che però anche ivi, limitando assai la dose iniettata, si poteva sostituire alla gangrena l'ascesso. La gangrena poi in tutti aveva caratteri identici, se si vuole eccettuare l'estensione, la quale era proporzionata alla quantità che si era iniettata. Essa dalla guancia si estendeva fin sotto il mento ed era profonda fino al piano muscolare, ma, all'opposto di quanto avevano osservato BABES e ZAMBILOVICI, rispettava completamente la mucosa. Questo fatto la differenziava dalla gangrena del noma, come si presenta nei bambini, giacchè in questi non solo è colta anche la mucosa, ma a livello di lei la gangrena è più larga che sulla pelle. Dubitai che tale differenza fosse dovuta all'aver fatto le iniezioni dalla cute, e allora provai a ripeterle dalla mucosa, procurando che la sostanza iniettata restasse nello spessore della mucosa stessa.

1° coniglio. Raschio la mucosa della guancia con cucchiaio Volkmann; poi sulla parte ulcerosa faccio ripetute punture, superficiali quanto più è possibile, iniettando circa tre gocce di coltura di 40 ore primo trasporto dalle piastre. Al dì successivo guancia gonfia; poi nel tempo solito e appena dal lato della pelle una placca di gangrena larga 3 cm., comprendente la pelle e il tessuto cellulare. La mucosa presenta dei punti bianchi là dove s'infilasse l'ago, ma non partecipa alla gangrena. Questa presenta completamente i caratteri di quella osservata per l'iniezione attraverso la cute e come essa si elimina e lascia un'ulcera d'identici caratteri e profondità, che va a cicatrizzazione.

2° coniglio. Con identico procedimento inietto dalla mucosa in punti diversi tre gocce di coltura di 35 ore. Le cose procedono come nel caso precedente, salvo che la placca di gangrena è larga appena 15 millim., e sotto di lei si forma un ascesso come mezza noce. La mucosa non è alterata.

In conseguenza anche facendo le iniezioni dal lato della mucosa e nella mucosa ottenni risultati identici a quelli con iniezioni dalla pelle. La gangrena non si estendeva alla mucosa e dal lato della pelle dalla guancia si prolungava fin sotto il mento: fatto questo, che con tutta probabilità deve avere la sua ragione nella disposizione anatomica dei vasi linfatici.

Allora provai a produrre sulla mucosa della guancia una estesa soluzione di continuità e poi l'infettai colle colture del bacillo.

1° coniglio. Raschio la mucosa, e qualche tempo dopo che il sangue è cessato tengo a contatto alla parte ulcerosa per circa due ore batuffoli di cotone idrofilo sterilizzato alla stufa, inzuppato con coltura di *b. di Babes* di 48 ore. Al dì successivo, sul sito raschiato vi è un'ulcera grigia un po' dura, la quale nei giorni successivi va impiccolendosi gradatamente, ed al 5° è cicatrizzata.

2° coniglio. Procedo, come nel caso precedente, salvochè intrido l'ulcera con colture di bacillo per tre giorni di seguito e ripetute volte al giorno. Anche con questo il decorso fu perfettamente identico a quello del primo coniglio.

Come si vede, in queste ultime esperienze *non sono riuscito a produrre la gangrena, ma solamente un'ulcera*. Può darsi che si avessero risultati positivi sottoponendo prima gli animali ad un'altra infezione, nella considerazione che il noma nei bambini si sviluppa nella convalescenza di altre malattie infettive. Forse sarebbero utili anche le lesioni nervose portate specialmente sul simpatico o i disturbi di circolo provocati colla legatura di vasi. Io però in questo senso per ora non ho alcuna esperienza.

BABES e ZAMBILOVICI eseguendo le loro esperienze unicamente alle guance dei conigli e delle cavie, annettavano di sicuro una speciale importanza a questa sede, quasi di specificità. Ho voluto vedere, se ciò fosse vero, ripetendo le iniezioni in altri punti.

1° coniglio. Sotto la cute del dorso inietto 1 cmc. di coltura di 24 ore. Si produce un ascesso sottocutaneo largo 5 cm. che lentamente si riassorbe. Non si ha gangrena.

2° coniglio. Nello stesso sito iniezione di $\frac{1}{2}$ cmc. di coltura di 48 ore. Dopo dodici giorni il coniglio muore e si trova un ascesso largo 6 cm., da cui colle colture si ottiene pure il b. di Babes. Le colture dai visceri sono negative.

3° coniglio. Nello stesso sito iniezione di 1 cmc. di coltura di 48 ore. Si produce una placca di gangrena, larga un centimetro, sotto la quale vi è una raccolta purulenta che si apre all'esterno e dopo un mese continua a dar marcia.

Come si vede, malgrado quest'ultima esperienza, *vi era una differenza notevole fra la guancia che dava gangrena e il dorso, dove si aveva quasi costantemente ascesso*. Sospettai che ciò dipendesse dalla diversa stipatezza dei tessuti dall'uno all'altro sito e riprovai alle orecchie ed alle cosce, dove la stipatezza doveva avvicinarsi a quella della guancia.

1° coniglio. Sotto la cute dell'orecchio inietto $\frac{1}{4}$ di cmc. di coltura in brodo di 48 ore, e contemporaneamente faccio una iniezione identica sotto la cute della guancia. Nei giorni seguenti, alla guancia si ha una placca di gangrena larga 2 cm., e all'orecchio un'altra placca di gangrena a tutto spessore larga 3 cm., contornata dal lato della radice dell'orecchio da infiltrazione purulenta. Il coniglio muore in 4ª giornata, e si ottiene il bacillo in coltura pura dalle gangrene, nulla dai visceri interni.

2° coniglio. Faccio contemporaneamente tre iniezioni, ognuna di $\frac{1}{4}$ di cmc. di coltura di 35 ore, l'una sotto la cute della guancia, la seconda sotto la cute dell'orecchio, la terza sotto la cute della coscia. Alla guancia, placca di gangrena larga 1 cm. sotto cui un ascessolino; all'orecchio una placca di gangrena a tutto spessore larga 4 cm., che quando si elimina lascia deformato l'orecchio; alla coscia una placca di gangrena lunga cm. 3.

3° coniglio. Ripeto l'esperienza precedente colle tre iniezioni ognuna di $\frac{1}{2}$ cmc. di coltura di 35 ore. La coltura per la prima volta non proviene dalle piastre o dai loro trasporti, ma è un trasporto di una coltura da un piccione morto di setticoemia provocata dal bacillo. In tutti e tre i siti d'inoculazione, tumefazione più forte del solito. Il coniglio muore dopo due giorni, quando la gangrena si è già ben disegnata all'orecchio ed alla guancia, e va disegnandosi alla coscia. Colle colture si ottiene il bacillo puro,

oltrechè dai siti d'innesto, anche dal cuore e visceri. Si è quindi costituita una setticoemia.

4° coniglio. Sempre nei tre siti indicati inietto in ognuno 1 cmc. di coltura di 35 ore. Muore dopo 30 ore anch'esso con setticoemia. In tutti i siti innestati forte tumefazione edematosa senza differenze da un luogo all'altro; non vi erano che pochi segni dell'iniziarsi della gangrena.

Con questo resta stabilito *che il bacillo di Babes manifesta nei conigli un potere necrosante, che esso però non lo spiega solamente ed elettivamente sulla guancia, ma in date condizioni lo spiega ovunque*. Con questo si assomiglia ad altri batteri quando hanno un dato grado di virulenza, quali il bacillo della difterite, il bacillus coli, il bacillus pyogenes foetidus, il bacillus typhi, ecc.

Nei conigli venuti a morte BABES e ZAMBILOVICI non trovarono il bacillo nel circolo e negli organi interni, e anch'io nei primi conigli che mi morirono ebbi identici risultati, ma negli ultimi due ed in un terzo, di cui non ho ancora detto, trovai una setticoemia. Quest'ultimo era stato iniettato sotto cute con 1 cmc. $\frac{1}{2}$ di gelatina sciolta dal bacillo e ne morì dopo otto ore senza alterazioni locali.

In queste esperienze risultò pure che il bacillo passando da un animale all'altro aumenta la propria virulenza, cosicchè ora ha presso a poco la virulenza che avevano quelli isolati da BABES e ZAMBILOVICI nei loro due casi.

Devo aggiungere che nel pus degli ascessi coi preparati per distensione sui vetrini piuttosto con fatica si vedevano i bacilli, i quali apparivano più corti e tozzi di quelli incontrati al confine della gangrena nell'uomo, e che anche nei tagli microscopici degli stessi ascessi riusciva difficile di vederli.

Cavie. Ne iniettai cinque, di cui due solamente alla guancia e tre contemporaneamente alla guancia e sotto la cute del dorso. Alla guancia poi l'iniezione ora l'eseguii dalla cute, ora dalla mucosa con punture ripetute. Ogni iniezione risultava di $\frac{1}{2}$ cmc. di coltura di 48 ore, salvo nelle ultime due iniettate alla guancia e al dorso, nelle quali elevai la quantità a 1 cmc. per iniezione. In tutte, al sito d'innesto, si aveva dapprima distinta tumefazione edematosa, che scompariva di solito dopo 24 ore, e quasi sempre era seguita da un ascesso di piccole dimensioni che si riassorbiva da sè in circa due settimane; tre volte invece di un ascesso non restò che un'infiltrazione, la quale scomparve in egual tempo degli ascessi. In una cavia sola iniettata alla guancia con $\frac{1}{2}$ cmc. si formò al centro della tumefazione un punto limitato di gangrena, che si distaccò e lasciò libera uscita al pus. Gli animali sopravvissero sempre.

Una cavia merita una menzione speciale, perchè in seguito all'iniezione presentò una paraplegia.

Cavia maschio di 510 gm. Inietto 1 cmc. di coltura di 48 ore alla guancia ed un altro sotto la cute del dorso. Alla guancia, dapprima tumefazione edematosa e poi infiltrazione senza ascesso. Al dorso, un ascesso sottocutaneo largo 3 cm., che dopo dodici giorni dall'innesto è quasi scomparso, lasciando una semplice infiltrazione. Al 5° giorno m'accorgo di una paraplegia del treno posteriore, la quale al dì successivo è completa pel moto, e a quanto pare anche pel senso. I muscoli del dorso non sono paralitici, e la mia cavia si aiuta a mutar posto, puntando sul suolo le natiche come una terza gamba ed inarcando la schiena. Nei giorni successivi migliora gradatamente, ma lentamente, e dopo 7 giorni dalla comparsa della paralisi riesce colle gambe posteriori a dar dei piccoli passi. Dopo un mese è completamente guarita.

Piccioni. Un piccione di 500 gm. iniettato sotto la cute del petto con 1 cmc. di coltura di 35 ore, ebbe sul sito una placca di gangrena larga un soldo, che si eliminò in una settimana e l'animale guarì.

A quattro piccioni fra 450-550 gm. iniettai a cadauno 1 cmc. di coltura due volte di 48 ore e due di 35, *nello spessore dei muscoli pettorali*. Dopo poche ore tutti abbandonavano le ali e non mangiavano. Di essi, tre morirono fra il 2° e il 4° giorno, e al sito d'innesto presentarono un'estesa area grigia asciutta di miosite e colle colture da tutti i visceri si sviluppò il bacillo puro. Si era stabilita una setticoemia. Il quarto è tuttora vivo.

Due piccioni novelli di 350 gm., iniettati ancora nei muscoli pettorali, l'uno con $\frac{1}{2}$ cmc., l'altro con $\frac{1}{4}$ di coltura di 35 ore, vennero a morire accidentalmente dopo parecchi giorni per difterite dei colombi. Ambedue presentarono al sito d'innesto un centro limitato di miosite, da cui ebbi il bacillo in coltura pura, nulla dagli organi interni.

Ratti bianchi. Adoperai i grossi ratti bianchi, e lo ricordo, perchè BABES e ZAMBILOVICI videro i topi con poche gocce morire presto e di setticoemia; ma devono avere eseguito gli esperimenti sul topolino bianco.

Ne iniettai tre, l'uno con cinque gocce e due con $\frac{1}{2}$ cmc. ognuno. Il primo morì dopo 10 giorni con marasma. Anch'egli negli ultimi tre giorni presentava una marcata paresi del treno posteriore. Colle colture ottenni il bacillo puro dal cuore e polmoni e non dal fegato. Gli altri due sopravvissero.

Riassumendo ora, il bacillo di Babes nei conigli, iniettato sotto la cute provoca prevalentemente la necrosi, o in sua vece dà ascessi, e solo quando la sua virulenza fu esaltata, determina una setticoemia; nelle cavie provoca ascessi ed infiltrazioni; nei piccioni, iniettato sotto la cute, dà gangrena e nei muscoli pettorali miosite con setticoemia, nei ratti bianchi qualche volta setticoemia. Meritano un cenno speciale le paralisi osservate in una cavia ed in un ratto, perchè per esse il bacillo di Babes si unisce ai batterî, che possono provocare malattie nervose, quali il bacillo difterico (SPRONK, CROCQ), il bacillus coli (GILBERT e LION), gli streptococchi, lo stafilococco piogene aureo, ecc.

Il bacillo di Babes e di Zambilovici è veramente quel bacillo che si trova sul confine del noma? Ognuno capisce che se io potessi rispondere affermativamente a questa domanda, dopo quanto ho già detto sui bacilli che si trovano al confine della gangrena, io dovrei concludere che il bacillo di Babes è davvero la causa principale del noma.

La prima considerazione che mi mantenne guardingo su tale questione fu quella: che *il bacillo di Babes viene ad essere isolato da tessuti ricchi di specie microbiche in massima parte o di poca importanza o accidentali*.

Un fatto poi, fin dal principio delle ricerche, richiamò la mia attenzione e mi confermò nelle riserve. *Il bacillo di Babes nella concorrenza vitale sopraffà di sicuro molti altri microrganismi*. Così nel pus dei polmoni del bambino, nei preparati per distensione sui vetrini, non che nei tagli microscopici si vedevano esclusivamente dei micrococchi, per cui i bacilli in tutti i modi doveano ritenersi rarissimi: malgrado questo, sulle colture del polmone si sviluppò esclusivamente il bacillo di Babes. Oltre a ciò, nelle piastre di agar innestate dal confine della gangrena, se si voleva fare la pesca di colonie per aspetto

e per esame in preparato microscopico diverse da quelle del bacillo di Babes, nei tubi in cui si era fatto il trasporto, nel maggior numero dei casi si sviluppava quest'ultimo e si sviluppava solo. Questo perchè nelle piastre il bacillo di Babes estendeva su quasi tutta la superficie una membranella qua e là tanto sottile, che ad occhio nudo non si poteva vedere. Anche BABES e ZAMBILOVICI hanno osservato qualche fatto consimile.

Il dato, però, che da solo costituisce la più grande obbiezione è quello che ho già indicato, che cioè *il bacillo di Babes proveniente dalle colture perde il colore col metodo di Weigert per la fibrina, mentre il bacillo del confine della gangrena lo conserva.*

Come la più grave, ho tentato di risolvere principalmente questa difficoltà.

Mi assicurai dapprima che il bacillo di Babes si decoloriva sempre col metodo di Weigert, qualunque fosse il mezzo nutritivo adoperato e l'età della coltura. Assodato questo, dubitai che ciò dipendesse dalla sottigliezza dello strato sui vetrini, la quale si prestasse ad un decolorimento più rapido. A levare questo dubbio rifeci contemporaneamente quella colorazione su preparati di bacillo di Babes e su preparati per distensione sui vetrini fatti dal confine della gangrena durante la vita, e che io conservava non coloriti in buon numero. Questo confronto però non sciolse la questione, perchè nel preparato dal bambino s'intravedevano bensì dei bacilli scoloriti del tutto o assai pallidi, ma accanto a loro ve ne erano degli altri ancora tinti, nè si poteva dire con sicurezza dal loro aspetto se gli uni o gli altri erano o meno i bacilli del confine della gangrena.

Allora provai a confrontare i tagli degli animali innestati coi bacilli di Babes, e nei quali questi erano visibili, coi tagli del tessuto nomatoso dei bambini. A questo proposito i tessuti dei conigli non si prestavano, perchè, come già dissi, in loro si stentava assai a vedere i bacilli; invece servivano bene quelli dei centri di miosite dei piccioni, nei quali i bacilli formavano dei cumuli e delle strie visibili anche a piccolo ingrandimento. *Orbene, anche qui col metodo di Weigert i bacilli di Babes si decolorivano completamente.*

A questo punto mi era parso di avere stabilito una differenza netta fra i due bacilli, quando un'altra ricerca, che vado ad esporre, mi provava che ciò non era.

Conservavo delle piastre in agar fatte dal confine della gangrena durante la vita. A proposito di esse devo ricordare di nuovo che in loro si osservava una quantità grandissima di una data specie di colonie. Ricordo pure che il numero di tali colonie era sicuramente proporzionato al numero dei bacilli fini che si trovavano nei preparati per distensione sui vetrini, fatti dal confine della gangrena al momento stesso delle piastre. Ricordo da ultimo che quei bacilli dei preparati sui vetrini, per forma e dimensioni erano del tutto simili a quelli del confine della gangrena. Per tutto questo, a fil di logica, quelle colonie delle piastre in vita dovevano essere date dai bacilli del confine della gangrena, quelli che io ritengo causa principale del noma. A questo punto, se io avessi potuto dimostrare che il bacillo di Babes formava colonie del tutto identiche a quelle delle piastre in vita, avrei recato

un grande argomento a provare che il bacillo di Babes era il bacillo del confine della gangrena.

Allo scopo preparai delle piastre in agar e glicerina col bacillo di Babes e le confrontai con quelle fatte in vita. Or bene, come ho già detto altrove, *per le colonie profonde fra le due specie di piastre a piccolo ingrandimento non vi era nessuna differenza, nè per la forma, nè per la grandezza, nè per la struttura, nè pel colorito.* Invece, fra le colonie superficiali non vi era una somiglianza assoluta; le colonie del bacillo di Babes in generale tendevano a confluire in una membranella, e quando restavano isolate avevano bensì la forma, le dimensioni e il colorito di quelle in vita, ma erano leggermente più spesse e non presentavano così spiccato l'addensamento centrale. Ripeto, però, che queste differenze erano di poco conto e si potevano perfettamente spiegare coll'adattamento dei bacilli alla vita saprofitica sui mezzi artificiali di coltura.

In secondo luogo, previo indurimento in alcool, inclusi in paraffina e tagliai al microtomo due quadretti delle piastre, l'una fatta in vita, l'altra col bacillo di Babes. In questi tagli confermai ancora ciò che avea già veduto a piccolo ingrandimento nelle piastre, vale a dire che le colonie profonde erano perfettamente eguali nelle due specie e vi aggiunsi che erano del pari costituite da bacilli affatto simili, addossati gli uni agli altri verso il margine, con disposizione identica egualmente non caratteristica.

A questo punto provai le diverse colorazioni, e colla fucsina fenica, col bleu alcalino di Loeffler, colla soluzione alcoolica acquosa di violetto di genziana vidi che le colonie si colorivano egualmente nelle due specie di tagli. *Allora provai e riprovai il metodo di Weigert per la fibrina e non senza meraviglia vidi che le colonie di bacillo di Babes si comportavano in modo identico a quelle delle piastre fatte in vita. Le une e le altre col metodo di Weigert si decolorivano, o se si arrestava innanzi tempo l'azione dell'olio di anilina ambedue presentavano una eguale tinta diffusa, complessiva, mentre in entrambi i bacilli del margine erano già impalliditi.* Non avea ragione di dubitare dei liquidi, nè del modo con cui li avea adoperati, perchè nei tagli delle piastre fatte in vita vi erano colonie di stafilococchi, le quali conservavano benissimo la loro colorazione. Per tutto questo logicamente io devo ritenere che le colonie del bacillo di Babes sieno della stessa natura di quelle numerosissime delle piastre fatte in vita e che sieno per questo motivo date dal bacillo del confine della gangrena, il quale però di conseguenza nel tessuto nomatoso si tinge col metodo di Weigert, ma non si tinge più nè nelle prime colonie, nè nelle successive, nè nei preparati provenienti dalle culture e nemmeno nei tessuti degli animali. E perchè ciò? Io non posso per ora avanzare nessuna spiegazione razionale, debbo però notare che nella batteriologia non mancano esempi analoghi, fra cui cito quello del bacillo isolato da CAMPANA ⁽⁹⁾ da nodi lebbrosi e che da lui è ritenuto il bacillo della malattia, il quale al di fuori dei tessuti umani non si colora più col metodo Koch-Ehrlich.

Se a quanto ho esposto si aggiunge che il bacillo di Babes e Zambilovici a quest'ora fu trovato in tre casi in siti lontani fra loro e da osservatori diversi, e si ricorda ancora come egli abbia la proprietà di determinare

delle necrosi in determinate specie animali, *a me sembra che per ora abbia grandi probabilità per essere ritenuto la causa principale del noma*. Non dico però che le abbia tutte, e ciò per la via indiretta che ho dovuto seguire per eliminare la maggiore difficoltà, via che non è la più fida, per le ragioni che ho già esposto sopra e che io non ripeterò, nonchè per l'osservazione che sto per riportare, nella quale non l'ho trovato forse perchè quando la studiai ignoravo il reperto di Babes e Zambilovici. A tutti i modi è assolutamente necessario di continuare le indagini, le quali solamente potranno sciogliere in ultimo la questione.

Prima di lasciare il bacillo di Babes devo ancora aggiungere che ne ho confrontati i caratteri con quelli delle numerose specie isolate dalla bocca in condizioni di salute o nelle malattie da VIGNAL⁽¹³⁾, da BIONDI⁽¹⁴⁾, da GALIPPE e VIGNAL⁽¹⁵⁾ e da MILLER^(16 e 17), e ciò pel dubbio, che appartenesse a qualcuna di loro. Questo confronto però è sempre difficile, perchè i detti autori molte volte hanno dato una descrizione insufficiente delle loro specie. A tutti i modi, senza esitazione, si possono escludere le cinque specie di BIONDI e le undici di VIGNAL, e fra quelle descritte da VIGNAL e GALIPPE non si può rimanere in un certo dubbio che per i bacilli 4° e 5°, perchè fondono la gelatina e coagulano il latte. Dei microrganismi di Miller si possono escludere tutte le specie da α ad ϵ e i due bacilli che egli chiama *bacillus dentalis viridans* e *bacillus pulpae pyogenes*, non si può invece escludere con facilità il *bacterium gingivae pyogenes*⁽¹⁷⁾, e ciò per la forma e dimensioni del bacillo e per l'aspetto delle culture sull'agar e anche sulla gelatina.

(Continua).

II.

Contributo alla dottrina dell'etiologia
del colera infantileper il dott. **OLIMPIO COZZOLINO**

già ospitante nel Kaiser- u. Kaiserin-Friedrich-Kinderkrankenhaus in Berlino.

Pediatra in Napoli

Nella disparità di opinioni che regna a riguardo dell'etiologia del colera infantile, la cui analogia col colera asiatico è solo clinica, non parrà inopportuno un piccolo contributo all'esame della flora batteriologica dello stomaco e all'esame batteriologico del sangue in tale malattia. Perocchè, escluse le opinioni troppo bizzarre dei medici antichi (SAINT-CLAIR, EMERSON, HUBERWALD, RILLIET e BARTHEZ), i quali ammisero sia una gastromalacia acuta, sia una affezione degli splancnici o dei plessi solare o mesenterico, sia del simpatico, sia del vago; escluse le opinioni di coloro che vogliono ritrovare la causa in un insieme di condizioni troppo generali e mutevoli, quali sono i medii naturali (temperatura, aria, genere di alimentazione e di abitazione), come sono le opinioni professate da TOMKINS ⁽¹⁾, VAUGHAN ⁽²⁾, MEINERT ⁽³⁾ e TROUP ⁽⁴⁾, DEMME ⁽⁵⁾, HARRIS JONES ⁽⁶⁾, ecc.; e, d'altra parte, non essendo stato possibile riconoscere l'infettività della malattia assegnandole una causa unica (bacillo di FINKLER e PRIOR ⁽⁷⁾, contestato specialmente da MEYHÖFER ⁽⁸⁾, KARTULIS ⁽⁹⁾ e FRANK ⁽¹⁰⁾), sembra piuttosto che si tratti o, secondo gli anatomo-patologi, della forma più rapida del catarro gastro-intestinale acuto, o, secondo l'EPSTEIN, di un'infezione generale con prevalenti sintomi gastro-intestinali, ovvero, secondo il BAGINSKI, di un'intossicazione generale dell'organismo da parte del tubo gastro-enterico.

È a tutti nota l'ordinaria successione dei fenomeni clinici nel cholera infantum. A profuse scariche sierose rapidamente succedentisi, spesso accompagnate da abbondante vomito e da febbre, lingua arida, sete enorme, diuresi diminuita o soppressa, segue da ultimo il collasso con tutti i suoi sintomi fino alla paralisi cardiaca, che chiude la raccapricciante scena, la quale può svolgersi nello spazio di appena 24 ore.

A spiegare questa fenomenologia morbosa gli anatomo-patologi, accontentandosi del semplice reperto necroscopico, e senza tener conto dei sintomi della malattia, ritengono, come abbiamo detto, il cholera infantum come la forma più rapida del catarro gastro-intestinale acuto.

Questa dottrina degli anatomo-patologi si fonda sugli esiti finali della malattia, cioè sulle lesioni rilevate all'autopsia. Ora, se egli è vero che un intenso catarro della mucosa intestinale è il reperto necroscopico ordinario nel colera infantile, allorchè esso non è stato preceduto da altra lesione gastro-intestinale (catarro gastro-enterico, enterite follicolare, dispepsia), non è altresì vero che il cholera infantum così incomincia. Lasciando infatti anche da parte

l'opinione del BAGINSKI, che in principio della malattia non vi sarebbe alcun fenomeno catarrale, e che nei casi di breve durata, i quali passano rapidamente a guarigione, mancherebbero del tutto i fenomeni catarrali, come spiegare il collasso che talvolta sopraggiunge dopo la prima, o, finanche, avanti che appaia la prima deiezione liquida, mentre se il collasso dipendesse dal catarro della mucosa, l'uno e l'altro dovrebbero stare tra loro in un rapporto immutabile e costante?

A capo dei fautori della dottrina più o meno puramente localistica sta il BAGINSKI, il quale aveva già sin dal 1875 ⁽¹¹⁾ espressa la sua opinione, trattarsi nel cholera infantum di un processo di decomposizione e putrefazione delle materie stagnanti nel tubo intestinale. Quest'opinione ha egli sostenuto in tutte le sue pubblicazioni posteriori ⁽¹²⁾, corredandola e perfezionandola con le ricerche sperimentali. Egli descrisse già nel 1883 ⁽¹³⁾ diverse forme di batteri che si riscontrano nelle feci di bambini affetti da diarrea e sulla parete dell'intestino di bambini morti di cholera infantum. Ma il suo lavoro più completo e più dimostrativo furono le ricerche batterioscopiche e cliniche, pubblicate nel 1891 ⁽¹⁴⁾, sul contenuto delle feci prelevate da casi di vero cholera infantum e da altri casi, in minor numero, che egli mette nel novero delle diarree estive dispeptiche. Dal risultato di queste ricerche, ch'io non starò qui a ripetere, perchè più che in un'esposizione sommaria meritano di essere lette nell'originale, il BAGINSKI viene alla seguente conclusione sulla natura del cholera infantum: " Si tratta dell'azione di batteri saprogeni, i quali hanno il potere di formare, dai corpi albuminoidi provenienti dalle sostanze nutritive, dei corpi velenosi, specie di peptoni, i quali, riassorbendosi, sono capaci di esercitare un'azione deleteria sull'organismo, in quanto che, procedendo innanzi il processo di putrefazione, si formano accanto ai prodotti basici velenosi (ptomaine) gli altri prodotti della putrefazione (indolo, fenolo, scatolo), finchè il processo termina con la formazione di una notevole quantità di ammoniaca e fors'anche d'idrogeno solforato. Per quanto più intenso è il processo putrefattivo per azione simultanea di parecchi batteri saprogeni, altrettanto più rapida e più copiosa è la formazione finale di ammoniaca. L'insieme di tutte le materie neoformate e la loro penetrazione nelle vie linfatiche e nelle vie sanguigne provocano i gravi sintomi del quadro clinico della malattia (cioè i crampi muscolari, i disturbi del sensorio, in forma di sopore e coma, e la paralisi cardiaca). „

In altri termini, il BAGINSKI, pur non annettendo gran valore alla qualità dei batteri da lui ritrovati nelle feci, dichiarandoli saprogeni, trova in essi la prova irrefragabile della decomposizione chimica degli alimenti nel tubo intestinale: i microrganismi, sia per il loro accrescimento numerico e sia per i prodotti del loro ricambio (tra i quali, acido lattico, formico, acetico, butirrico, ecc.) agirebbero deleteriamente sull'organismo. Egli definisce perciò il cholera infantum come un intenso processo di putrefazione delle masse di caseina rimaste lungamente stagnanti nel tratto intestinale, i cui prodotti di decomposizione, di cui il finale è l'ammoniaca, da un lato stimolando la mucosa dell'intestino e dall'altro penetrando nell'organismo, darebbero luogo alla diarrea e alla raccapricciante scena clinica generale.

Il BAGINSKI trova un appoggio a questa sua opinione nel fatto che il

canale intestinale dei bambini si trova specialmente predisposto ai processi di fermentazione per la nutrizione latteica ricca di batteri, per la lunghezza del crasso, per lo sviluppo ancora imperfetto della secrezione gastrica e pancreatica e perchè l'organismo infantile è meno capace di resistere ai prodotti della putrefazione.

Posteriormente al BAGINSKI, BOOKER ⁽¹⁵⁾, ARNSTEIN ⁽¹⁶⁾ e ROSSI DORIA ⁽¹⁷⁾ esaminarono batteriologicamente, con diverso risultato, le feci di bambini affetti da tale malattia, ma anch'essi non poterono come lui stabilire un rapporto costante di causa ad effetto.

SCHOPPE ⁽¹⁸⁾ ritiene trattarsi, nel cholera infantum, dell'azione d'intensi stimoli sullo splancnico, che sarebbe temporaneamente paralizzato dai prodotti della putrefazione, ecc., che si formerebbero nell'intestino in tale malattia. J. DEWYS e CH. VON DER BERGH ⁽¹⁹⁾ partecipano anche dell'opinione del BAGINSKI.

Non è che al principio di quest'anno che l'HEUBNER ⁽²⁰⁾, rilevando la poca importanza delle lesioni da lui riscontrate nell'epitelio intestinale dei bambini affetti da svariate malattie intestinali, si vede costretto col BAGINSKI a pensare all'azione di veleni batterici introdotti nel circolo, per spiegare tanto nei disturbi subacuti e cronici del tubo digerente, come nel cholera infantum, il complesso sintomatico, sebbene debba confessare che nessuno ha finora dimostrato nel sangue queste volute tossine, che si formerebbero nel canale intestinale del lattante.

Se poi, ciò ammesso, la sintomatologia generale nel cholera infantum debba più addebitarsi all'azione delle tossine batteriche anzichè ai prodotti di fermentazione e putrefazione, è una quistione che, secondo l'HEUBNER, non può essere decisa, giacchè non sembra fin'oggi possibile una distinzione negli esperimenti sugli animali tra i fenomeni in essi richiamati da questi due diversi veleni separatamente.

L'EPSTEIN invece è partito da un altro punto di vista. Nella sua prima pubblicazione sull'argomento ⁽²¹⁾ l'EPSTEIN, tenendo conto dei sintomi generali con cui si accompagna la malattia, e, d'altra parte, considerando come spesso il collasso nella suddetta malattia insorga appena dopo poche scariche diarroiche, e talvolta financo prima del principio della diarrea; ed inoltre, tenendo conto che il reperto anatomo-patologico non sia conforme alle manifestazioni impetuose del decorso della malattia, chè anzi, i casi appunto che decorrono acutissimamente presentano alla sezione le minime alterazioni macroscopiche, ritiene il processo come una malattia generale, alla quale in questa età si associano pericolosi sintomi gastro-intestinali.

I catarri gastro-intestinali delle stazioni di puerperio e dei trovatelli sono, secondo l'EPSTEIN, da considerarsi in gran parte come trapiantazione di un catarro settico della cavità orale sulla mucosa intestinale; e ch'essi si distinguano dai comuni catarri gastro-intestinali lo provano, secondo l'EPSTEIN, i sintomi di rapido collasso, anche quando sono accompagnati da poche scariche diarroiche; mentre è comune vedere lattanti sofferenti di un comune catarro gastro-intestinale, nei quali si succedono giornalmente 8 a 10 scariche quasi liquide, senza che i bambini siano visibilmente disturbati nel loro benessere generale.

Altrove ⁽²²⁾ l'EPSTEIN dice: " Il grave catarro gastro-intestinale è un compagno quasi regolare, o, meglio detto, un'ordinaria manifestazione consecutiva (secondaria) della setticemia dei neonati. „

Nella sua ultima pubblicazione ⁽²³⁾ l'EPSTEIN afferma ancora più recisamente questa sua veduta, designando i casi da lui descritti come gastro-enterite acuta, quelli da WIDERHOFER come cholera infantum e quelli descritti da PARROT come atrepsia a forma rapida, quali un identico processo, in cui egli ritrova una speciale malattia infettiva. Le tossine possono pervenire in due modi sul contenuto gastro-intestinale, o per contiguità dalle diverse aperture del corpo, o per la via del sangue. Le malattie settiche dei neonati, che non sempre decorrono mortalmente, ma che possono anche assumere carattere cronico, si associano spesso a colera, che domina il decorso e l'esito della malattia. Quando si trova il punto di partenza (infiammazione dell'ombelico e dei suoi vasi, lesioni o processi che decorrono con suppurazione) la dipendenza è molto più plausibile; ma se il punto d'ingresso del virus settico è nascosto (es.: come nella infiammazione delle membrane sierose), sorge il dilemma: se la gastro-enterite sia primaria, e quindi accompagnata da ripetute infiammazioni, ovvero se essa come tale costituisca l'espressione dell'infezione settica. L'EPSTEIN conclude che nei bambini, nei primi anni della vita, la setticemia può decorrere sotto la forma di un vero colera.

Anche i casi di RUNGE (2 casi), ERÖSS (22 casi), LEUBE — septicemia criptogenetica — in cui la porta di entrata del veleno settico fu possibilmente, secondo DUERING, sia il tratto digerente e sia i polmoni, sono in favore dell'opinione dell'EPSTEIN. Questa dottrina seducente e ragionata dell'EPSTEIN ha trovato presto dei fautori, di cui il più fervido è il FISCHL.

Già il KARLINSKI ⁽²⁴⁾ aveva clinicamente e sperimentalmente dimostrata la possibilità di un'infezione generale dei neonati di origine intestinale.

In un suo lavoro il FISCHL ⁽²⁵⁾, partendo dall'istesso ragionamento dell'EPSTEIN, esaminando batteriologicamente ed anatomo-patologicamente gli organi interni dei bambini morti di cholera infantum, e considerando che i fenomeni morbosi nel colera infantile trovano poco fondamento nel reperto anatomo-patologico del tubo digerente, viene alla conclusione che bisogna pensare ad un veleno che stimoli violentemente la mucosa del tubo gastro-enterico; e siccome riconoscibili iperemie si riscontrano anche in altri organi, questo veleno deve, secondo il FISCHL, esercitare un'azione paralizzante sui nervi vasali.

In un lavoro posteriore il FISCHL ⁽²⁶⁾ riferisce i risultati dell'esame del sangue e del succo dei tessuti dei diversi organi con i relativi esperimenti sugli animali, desunti da 10 casi di colera infantile esaminati per lo più poche ore dopo la morte, di cui 2 soltanto presentavano i segni di una suppurazione ombelicale. Il FISCHL trovò nel sangue, sette volte lo stafilococco piogeno albo (riconosciuto patogeno per i conigli), in un caso lo stafilococco piogeno aureo ed albo, nei due ultimi lo streptococco piogeno, una volta solo ed una volta accompagnato dal bacterium coli, il quale ultimo fu trovato solo nella milza e dimostrato non patogeno; mentre lo streptococco fu dimostrato patogeno per i conigli. Il FISCHL, in appoggio ai suoi esperimenti, si crede autorizzato a denominare tale affezione col nome di " sepsi gastro-intestinale dei neonati. „

SEVESTRE ⁽²⁷⁾, RENARD ⁽²⁸⁾, GIRAUD e GASTON ⁽²⁹⁾, LESAGE ⁽³⁰⁾, e MARFAN e MAROT ⁽³¹⁾ ottennero, nel maggior numero dei casi di broncopneumoniti di origine intestinale, lo stafilococco piogeno albo nei polmoni, dimostrando la dipendenza dell'affezione polmonare dall'affezione intestinale con la coltura e gli esperimenti negli animali.

ROSSI DORIA ⁽³²⁾, e CZERNY e MOSER ⁽³³⁾ recentemente, riprendendo gli esperimenti dell'EPSTEIN, hanno portato un nuovo contributo alla sua teoria. I due ultimi autori constatarono in 15 bambini sofferenti di gastro-enterite, da essi batteriologicamente esaminati, 12 volte nel sangue la presenza di microrganismi (stafilococchi, streptococchi, bacterium coli commune, bacillo piocianeo, bacterium lactis aërogenes).

Essi utilizzarono nelle loro ricerche soltanto quei casi di gastro-enterite nei quali non esisteva nessuna complicanza che potesse far pensare all'insorgere dell'infezione da un altro punto del corpo (pelle, ombelico) anzichè dall'intestino.

L'EPSTEIN, adunque, e la sua scuola, e con esso il FISCHL, considerano il cholera infantum un frequente epifenomeno della setticemia dei neonati; il FISCHL distingue la setticemia e pioemia dei neonati propriamente detta, dalla setticemia accompagnata da cholera infantum, per la quale egli propone il nome di "sepsi gastro-intestinale dei neonati."

Ora, egli è vero che la setticemia dei neonati può decorrere talvolta con i caratteri di un pronunziato colera infantile, anzi, di solito, la setticemia è accompagnata, specie verso l'avvicinarsi dell'esito finale, da scariche diarroidiche più o meno copiose; ma questo è uno dei sintomi di qualunque infezione generale, da non scambiarsi con una sindrome fenomenica che noi vediamo spessissimo, e specie nei mesi estivi, ricorrere nei bambini, e che rappresenta un quadro clinico nettamente caratterizzato in bambini in cui non v'è alcuna lesione esterna, nè all'autopsia si possono riscontrare lesioni interne tali da far pensare alla porta d'entrata di una setticemia.

Del resto, se noi pensiamo che il cholera infantum può essere un'infezione generale trasmessa attraverso il sangue, è chiaro che è in esso che dovremo trovare l'elemento causale; come, d'altra parte, se noi pensiamo ad un'origine locale, intestinale o gastrica che sia, della malattia, è chiaro che in uno di questi due organi dovremo ricercare l'agente morboso.

Nessuno può, dopo le belle esperienze del BAGINSKI, mettere in dubbio l'importanza dei processi di putrefazione e di fermentazione che avvengono nel tubo intestinale nel cholera infantum. Ora, siccome tra i fattori che favoriscono questa decomposizione pare che i batteri rappresentino la parte principale, così un esame del contenuto batterico dello stomaco, che rappresenta, senza dubbio, la prima tappa ch'essi debbono percorrere prima di giungere nell'intestino, potrebbe informarci della natura e specie di questi processi.

Guidati da entrambi questi concetti ci siamo spinti a delle ricerche batteriologiche del contenuto dello stomaco nei bambini affetti da cholera infantum e a degli esami batteriologici del sangue nella stessa malattia.

L'idea che nello stomaco potesse trovarsi la sorgente o almeno un contributo alla sintomatologia del cholera infantum è dovuta al SEIFERT ⁽³⁴⁾, il quale dimostrò che altrettanto maggiore è il numero dei batteri nel contenuto

dello stomaco, per quanto più grave è la malattia gastro-intestinale, e questo numero raggiunge il massimo nel cholera infantum.

LANGERMANN ⁽³⁵⁾ perviene alla stessa conclusione del SEIFERT. In seguito poi alle sue ricerche sul contenuto batterico e sulle specie batteriche rinvenute nello stomaco determinato tempo dopo di aver nutrito il bambino con diverse specie di alimenti in confronto con le specie batteriche contenute precedentemente in essi alimenti, conclude che, oltre la nutrizione, è ancora la cavità orale e il contenuto già preesistente dello stomaco che contribuisce all'infezione, giacchè non si trovano soltanto nello stomaco la quantità e le specie batteriche del latte acido, ma anche una notevole serie di altre specie.

Le mie ricerche si riferiscono a 14 esami del contenuto dello stomaco eseguiti sui bambini che si curano ambulatoriamente nella Policlinica del Kaiser- und Kaiserin-Friedrich-Kinderkrankenhaus in Berlino e ad 8 esami del sangue, di cui quattro eseguiti *intra vitam* e quattro *post mortem* sui bambini ricoverati nella Clinica interna.

Tengo a far notare che i casi scelti per quest'ultimo esame, come risulterà dal breve cenno clinico-storico che sarà riportato in seguito di ciascun di essi, si riferiscono non solo ai bambini affetti dalla sindrome più tipica e più grave del colera infantile, ma quasi tutti da complicanze svariate, in altri visceri interni, ma senza lesioni all'ombelico, cioè a quei casi i quali meglio potevano comprovare la teoria dell'EPSTEIN e del FISCHL.

E cominciamo dal primo ordine di ricerche:

Si tratta di 14 bambini compresi tra i 2 e i 14 mesi, affetti dal quadro più o meno tipico del colera infantile, dai quali, mediante la comune sonda stomacale, previamente sterilizzata, si raccolsero in un tubo da saggio, anche esso sterilizzato, alcuni cmc. del contenuto dello stomaco direttamente, senza diluzione, cioè prima di praticare il lavaggio a scopo curativo.

Dal liquido così ottenuto, più o meno torbido, contenente più o meno fiocchi di muco, caseina coagulata, ecc., si eseguivano tre scatole di Petri, una di gelatina e due di agar, le quali venivano, nei giorni successivi, esaminate accuratamente, facendo gl'innesti delle colonie isolate rispettivamente in brodo, gelatina, agar, siero di sangue, e talvolta anche latte, patate. Al bisogno furono anche eseguite inoculazioni negli animali.

Espongo qui senz'altro, sinteticamente, un quadro dei bambini oggetto di queste ricerche, notando soltanto le specie di microrganismi rinvenute che ho potuto riferire a specie conosciute, e tralasciando di menzionare una serie di batteri i quali, sia per i loro caratteri culturali e sia per la loro innocuità negli animali, non furono potuti riferire a specie note:

1. Else Gärtner, un anno e due mesi. Data della ricezione: 17 giugno '95. Diagnosi clinica: gastroenterite acuta; 24 giugno '95, guarita. *Sarcina rosa*.

2. Frieda Hensel, illeg., 4 mesi. Data della ricezione: 17 giugno '95. Diagnosi clinica: gastroenterite acuta; 20 giugno, notevole miglioramento. *Penicillum glaucum*.

3. Anna Abschedek, illeg., 8 settimane. Data della ricezione: 21 giugno '95. Diagnosi clinica: gastroenterite acuta. Esito della malattia: sconosciuto. *Penicillum glaucum*, *oidium lactis*.

4. Charlotte Schwäbsch, illeg., 9 mesi. Data della ricezione: 26 giugno '95. Diagnosi clinica: gastroenterite acuta; broncopneumonite sinistra. Esito: sconosciuto. *Spe-*

ciale bacillo piuttosto lungo (1 μ di larghezza su circa 4 di lunghezza), con estremi arrotondati, il quale produce una colorazione rossa intensa su tutti i terreni di cultura, specie sulla gelatina, che fonde rapidamente ad imbuto. Patogeno per i topolini bianchi alla dose di 0.2 cmc. in una cultura in brodo di 24 ore. I topolini muoiono nell'intervallo di 48 a 72 ore. Da' sangue, dalla pleura e dal sito d'iniezione si ottengono culture pure dello stesso bacillo.

5. Heinrich Schreier, illeg., 5 mesi. Data della ricezione: 29 giugno '95. Diagnosi clinica: gastroenterite acuta; 30 giugno, stato agonico; morto durante la notte. Nessuna colonia riferibile a specie batteriche note.

6. Erna Hammersten, 9 mesi. Data della ricezione: 8 luglio '95. Diagnosi clinica: gastroenterite acuta; 10 luglio, notevole miglioramento. *Penicillium glaucum*.

7. Paul Meyer, 8 mesi. Data della ricezione: 8 luglio '95. Diagnosi clinica: gastroenterite acuta; 9 luglio, miglioramento. Esito: sconosciuto. *Penicillium glaucum*, *oidium lactis*.

8. Willy Seelaf, illeg., 5 mesi. Data della ricezione: 13 luglio '95. Diagnosi clinica: gastroenterite acuta; 24 luglio, guarito. *Sarcina rosa*.

9. Martha Otto, 6 mesi. Data della ricezione: 23 luglio '95. Diagnosi clinica: gastroenterite acuta. Esito: sconosciuto. *Sarcina rosa*.

10. Walther Körner, 4 mesi. Data della ricezione: 29 luglio '95. Diagnosi clinica: gastroenterite acutissima (quadro tipico del colera infantile); 31 luglio, miglioramento. Esito ulteriore: sconosciuto. *Sarcina rosa*, *bacterium coli* (coagulazione del latte, sviluppo caratteristico sulle patate, patogeno per i topolini bianchi alla dose di cmc. 20 in una cultura di brodo di 24 ore).

11. Richard Schneider, 8 mesi. Data della ricezione: 1° agosto '95. Diagnosi clinica: gastroenterite acuta, rachitide, pneumonite sinistra. Esito: sconosciuto. *Sarcina rosa*.

12. Robert Linz, 8 mesi. Data della ricezione: 3 agosto '95. Diagnosi clinica: gastroenterite acuta, leggiera rachitide; 6 agosto, recidiva; 7 agosto, miglioramento; 9 agosto, recidiva; 11 agosto, accentuato miglioramento. Esito ulteriore: sconosciuto. *Sarcina rosa*.

13. Charlotte Wesselin, 4 mesi. Data della ricezione: 8 agosto '95. Diagnosi clinica: gastroenterite acuta, leggiera bronchite; 9 agosto, notevole miglioramento. *Sarcina rosa*, *oidium lactis*.

14. Richard Lewerenz, illeg., 3 mesi. Data della ricezione: 11 agosto '95. Diagnosi clinica: gastroenterite acuta; 15 agosto, defecazione in condizioni normali. Ricevuto nella stazione per le malattie interne, perchè affetto da ittero. *Sarcina rosa*, *oidium lactis*, *stafilococco aureo piccolo*.

Sicchè, ricapitolando per ordine di frequenza i microrganismi da noi ritrovati nel contenuto dello stomaco e che abbiamo potuto riferire a specie note, otteniamo la seguente tabella:

<i>Sarcina rosa</i>	in n. 8 casi
<i>Penicillium glaucum</i>	" 4 "
<i>Oidium lactis</i>	" 4 "
<i>Stafilococco aureo piccolo</i>	" 1 " (non saggiata la virulenza negli animali)
<i>Bacterium coli</i>	" 1 " (patogeno alla dose di 0.20 cmc. per i topolini bianchi da cultura in brodo di 24 ore).

Uno speciale, piuttosto lungo bacillo produttore un pigmento rosso sui terreni di cultura, specialmente nella gelatina, che fonde rapidamente ad imbuto. Patogeno alla dose di 0.2 cmc. per i topolini bianchi, che uccide da 48 a 72 ore in una cultura in brodo di 24 ore. 1 caso.

In altri termini, io ho trovato nello stomaco dei bambini affetti da cholera infantum presso a poco l'istessa flora batterica rinvenuta dal LANGERMANN, che ha lavorato quasi sempre con bambini sani o affetti da leggieri disturbi gastro-intestinali, ossia un reperto batteriologico, si può dire, indifferente. Difatti il penicillum glaucum e l'oidium lactis si riscontrano anche nel latte che serve alla ordinaria nutrizione, e la sarcina rosa è un albergatore comune dello stomaco del lattante, come l'ESCHERICH ⁽³⁶⁾ ha dimostrato.

Le altre tre specie di batteri che io potetti constatare ciascuno una sola volta in 14 casi, e due dei quali si mostrarono patogeni pei topolini bianchi, non rappresentano alcun dato sufficiente a tirare qualsivoglia conclusione.

L'esame batteriologico del sangue fu poi eseguito in 5 bambini, 4 volte in vita e 4 volte dopo la morte. Il sangue veniva prelevato nel primo caso dal polpastrello del dito disinfettato previamente con sublimato, alcool ed etere, e poscia avvolto in garza asettica. La puntione veniva eseguita con un sottile bisturi tagliente ai lati ed appuntito, passato prima più volte alla fiamma di un becco Bunsen. Le prime gocce di sangue venivano con la garza asettica portate via; è dalle consecutive soltanto che si facevano gli innesti in tubi di brodo, gelatina, agar e siero. Nel secondo caso il sangue veniva prelevato dal cuore mercè una comune siringa aspiratrice sterilizzata fornita di un lungo ago, introdotto attraverso la parete toracica previamente disinfettata con cura nel modo anzidetto. Che l'ago della siringa fosse poi effettivamente penetrato nelle cavità cardiache, ce ne accertò la consecutiva autopsia.

Riferisco qui sommariamente le storie degli importanti casi clinici:

1. Margarethe Irrgang, illeg., un anno. Data della ricezione: 13 luglio '95. Inizio della malattia: da 5 giorni, con diarrea accompagnata da vomito; aspetto pallido, magro; occhi infossati, con aloni all'intorno; respirazione superficiale, regolare; polso piccolo, regolare; rachitide; addome tumido, teso; suono timpanitico sonoro; feci liquide, giallastre, contenenti alquanto muco con piccoli coaguli di caseina, 4 volte durante la giornata. Stato generale migliorato sensibilmente. Il miglioramento si accentua fino al 20 luglio, allorchè si ripresentano le defecazioni liquide, con fiocchi di caseina avvolti in grandi masse di muco e strie sanguigne. La temperatura risale a 39°.

L'aspetto delle feci migliora lentamente, presentandosi in qualche giorno un lieve peggioramento. Il 2 agosto si rilevano i segni d'una broncopneumonite del lobo inferiore di sinistra, della quale non esistono più fenomeni apprezzabili l'8 agosto. Il 24 la piccola inferma, in condizioni relativamente buone, vien rilasciata dalla Clinica.

Diagnosi clinica: gastroenterite acuta; enterite follicolare (quale recidiva); broncopneumonite sinistra; rachitide.

5 agosto. *Esame batteriologico del sangue:* scatole di Petri e tubi da saggio con diversi terreni di nutrizione vengono innestati con sangue estratto col metodo precedentemente accennato; essi rimasero completamente sterili. Così pure l'esame di parecchi preparati del sangue sui covrioggetti diede un risultato negativo in quanto alla presenza di batteri.

2. Karl Nerlich, 8 mesi. Data della ricezione: 16 luglio '95. Inizio della malattia: da 8 giorni con diarrea mucosa verde, non sanguinolenta. Da ieri peggioramento rapido, vomito violento. Bambino con nutrizione discreta, sviluppo scheletrico normale. Viene condotto alla Policlinica in istato quasi agonico; prima ancora dell'esame nella Policlinica riceve un'iniezione di canfora e un bagno senapato. Gli occhi profondamente incavati, con aloni all'intorno; il viso è pallido, di un colorito leggermente cianotico; le labbra asciutte,

cianotiche. Respirazione gemente, 56 atti respiratori per minuto. Il polso non è percettibile. Gli arti inferiori e i superiori per intero fino al gomito sono freddi ghiacciati, la cute marmorizzata. La grande fontanella è fortemente depressa. Leggere alterazioni rachitiche dello scheletro. Toni cardiaci ottusi e leggermente udibili. Cute dell'addome pastosa, asciutta, ha perduta l'elasticità propria; l'addome stesso molle e depresso. Il bambino è irrequieto, beve con avidità i liquidi che gli si apprestano, anzi strappa addirittura dalle mani il cucchiaino che li porge.

Lo stato peggiora durante la notte, nonostante tutti i mezzi adoperati. Nel giorno seguente il paziente vomita i liquidi, non ingoia più, e coi sintomi del collasso con temperatura subnormale ($35^{\circ}.6$), ma senza convulsioni, muore alle 9 di sera. Non è stato possibile ottenere l'urina per l'esame.

Diagnosi clinica: gastroenterite acutissima (tipo caratteristico del colera infantile); rachitide.

Diagnosi anatomica: enterite follicolare gravissima, in parte ulcerosa; atelectasia di ambo i lobi superiori dei polmoni; ipostasi ed edema degli stessi; nefrite parenchimatosa; iperemia del cervello.

Esame batteriologico del sangue immediatamente dopo la morte col metodo e nelle condizioni sovraesposte. Risultato negativo.

3. Felix Gursky, un anno. Data della ricezione: 17 luglio '95, ore 3 pom. Inizio della malattia: da 3 giorni rapidamente con vomito e diarrea. Peggioramento da ieri sera. Il bambino, piuttosto ben nutrito e di valida costituzione scheletrica, fa l'impressione di un infermo molto grave. Lo sguardo angosciato, in atteggiamento quasi di colui che chiede soccorso; volto pallido, labbra cianotiche; estremi freddi, cianotici anch'essi. Polso appena percettibile, respirazione alquanto penosa. Il paziente giace irrequieto in letto, beve avidamente i liquidi che gli si porgono e ne desidera sempre nuovamente. Il sensorio sembra intatto. Toni cardiaci molto leggeri, regolari. Addome floscio, molle, depresso. Il fegato si tocca all'arco costale, la milza non è palpabile. La cute è scottante, poco turgesciente, l'elasticità scomparsa. Scheletro con discreti accenni di rachitide. Riflessi intatti. Temperatura $38^{\circ}.6$ a 39° . La scarsa quantità di urina potuta prelevare con il cateterismo contiene gran quantità di albumina e indacano, discreto numero di leucociti, pochi epiteli renali e un cilindro epiteliale. Verso sera si presentano spasmi nel volto e negli estremi, il sensorio si offusca e il paziente muore 12 ore dopo la ricezione in Clinica alle 3 dopo la mezzanotte.

Diagnosi clinica: colera infantile; nefrite parenchimale; rachitide.

Diagnosi anatomica: enterite follicolare; dilatazione del ventricolo sinistro; ipostasi ed edema polmonare; nefrite parenchimale in alto grado; linfadenite delle glandole mesenteriche; iperemia cerebrale.

Esame batteriologico del sangue un'ora dopo la constatata morte: risultato negativo.

4. Alfred Brachlow, 8 mesi. Data della ricezione: 19 luglio '95. Inizio della malattia: da 14 giorni con diarrea, a cui 6 giorni dopo si associò anche vomito. Curato alcuni giorni nella Policlinica, presentò un sensibile miglioramento, ma dopo alcuni giorni si ripresentarono veementi il vomito e la diarrea, per cui fu necessaria la ricezione in Clinica.

Bambino con sviluppo scheletrico vigoroso, ma molto deperito nella nutrizione; dorme poco, si lamenta. Gli occhi appaiono grandi, con aloni all'intorno, lo sguardo languido, appassito. Guance arrossite leggermente per lo stato febbrile. Cute floscia, asciutta, poco turgesciente ed elastica. Labbra aride, pallide. Lingua arrossita, in parte impaniata, con papille tumefatte e visibili. Nei polmoni alquanto rantoli. Toni cardiaci leggermente udibili, regolari. Polso piccolo, facilmente depressibile, regolare. Addome floscio, molle, non molto depresso. Le circonvoluzioni intestinali traspaiono attraverso la cute assottigliata dello addome. Feci poltacee, brunastre, mucose, non sanguinolente.

Tracce di albumina nell'urina, reazione dell'indacano molto marcata. Alcuni leucociti e molto scarsi epiteli renali. Temperatura 36°-37° 8.

Il vomito, che cessa nei primi due giorni, si ripete il 21 agosto, la cornea minaccia di prosciugarsi, e il 22 il paziente è molto sparuto in volto, giace come privo di sensi nel letto, la respirazione è gemente, gli occhi semiaperti, le congiuntive sono discretamente iniettate, le cornee semiprosciugate. Guance pallide, infossate, labbra pallide, con una leggiera tinta cianotica. Pelle calda, secca, ha perduto quasi del tutto la normale elasticità. Elevato tono muscolare; la mano è contratta quasi sempre a pugno. Vivaci i riflessi patellari. Crampi fin'oggi in nessun territorio muscolare. Grande fontanella enormemente depressa. Lingua arida, modicamente impaniata. Nel resto medesime condizioni dei giorni precedenti.

24 agosto. Il bambino decade sempre più, si accentua lo stato tifoide. La presa dei cibi è scarsa. Ai rantoli umidi sparsi, già esistenti nei polmoni, si associa un respiro bronchiale con rantoli consonanti, senza pronunciata ottusità alla percussione, nel lobo inferiore del polmone sinistro. La temperatura risale. Alle 3 e tre quarti del 25 agosto morte.

Diagnosi clinica: gastroenterite acuta; stato tifoide del colera infantile; bronchite diffusa e broncopneumonite sinistra; leggera nefrite.

Diagnosi anatomica: broncopneumonite bilaterale; pleurite fibrinosa del lobo inferiore di sinistra e dell'apice destro; nefrite parenchimale; enterite follicolare; gastrite e dilatazione gastrica.

Esame batteriologico del sangue: fu eseguito due volte in vita, tre giorni e 17 ore avanti l'esito letale — con risultato del tutto negativo — e un'ora dopo la morte: presenza in cultura pura del bacterium coli, riconosciuto dalle sue reazioni principali.

5. Karl Hacker, 3 mesi. Data della ricezione: 1° agosto '95. Inizio della malattia: da 8 giorni con diarrea, cui ieri si associò violento vomito. Trovavasi in cura nella Clinica ortopedica del prof. WOLFF per un piede varo-equino. Sviluppo scheletrico discreto, nutrizione deperita. Guance arrossite. Cute discretamente calda, umida, floscia; intertrigo alle cosce. Il bambino grida e piange quasi ininterrottamente. Segni leggieri di rachitide; leggiera tumefazione delle glandole linfatiche. Addome tumefatto e teso. Riflessi esistenti. Feci alquanto poltacee, mucose, grigiastre. Temperatura normale.

L'aspetto delle feci e il numero delle defecazioni rimane nei giorni seguenti poco mutato, il vomito non si ripresenta, però lo stato generale del paziente e delle forze deteriorano sensibilmente, nonostante gli eccitanti.

18 agosto. Si presentano crampi generali, le mani sono contratte a pugno, il paziente rimane rigido, cosicchè si può sollevare *in toto* in alto come un bastone rigido l'intero arto inferiore. Nell'urina tracce di albumina, reazione dell'indacano molto marcata, discreto numero di leucociti e scarsissimi epiteli renali. Otite media acuta purulenta a sinistra. La nefrite aumenta nei giorni seguenti; il 21 agosto una discreta eruzione di mughetto appare nella bocca, le convulsioni tetaniformi si ripetono ad intervalli più o meno brevi, finchè il mattino del 28 agosto sopraggiunge l'esito letale.

Diagnosi clinica: piede varo-equino congenito; gastroenterite acuta; convulsioni tetaniformi; otite media purulenta acuta a sinistra; mughetto; nefrite parenchimale.

Diagnosi anatomica: broncopneumonite destra; nefrite parenchimale con emorragie ed infarti renali; enterite follicolare; otite media purulenta acuta a sinistra; iperemia cerebrale; mughetto; piede varo-equino.

Esame batteriologico del sangue il 21 agosto: su quattro tubi di cultura (agar, siero, gelatina, brodo) si sviluppò uno stafilococco, che assunse a principio l'aspetto di colonie biancastre, puntiformi, e, a misura che crebbe, acquistò una tinta grigiastra: nel brodo produsse l'intorbidamento (stafilococco piogeno albo). Un secondo esame ripetuto mez-

z'ora dopo la constatata morte diede per risultato una cultura pura di bacterium coli. L'urina estratta col catetere prima e dopo la morte conteneva anche una cultura pura dello stesso batterio.

Come risulta da tali storie cliniche, l'esame batteriologico del sangue eseguito quattro volte in vita, tre volte risultò completamente negativo; una sola volta fu notata la presenza dello stafilococco piogeno albo. È però risaputo oggi il poco o nessun potere patogeno di tale stafilococco. In tre volte in cui l'esame fu eseguito da mezz'ora a un'ora dopo la morte, due volte si ebbe un risultato negativo, una volta positivo (b. coli), e notisi che si tratta dello stesso bambino in cui fu trovato in vita lo stafilococco albo nel sangue e nel quale dall'urina fu anche in vita potuto coltivare lo stesso b. coli. Anche con risultato positivo (b. coli) risultò l'esame eseguito una volta 16 ore dopo la morte, cioè in un periodo in cui (tenendo conto della temperatura esterna molto elevata, trattandosi del mese d'agosto) potrebbesi già pensare all'invasione batterica post-mortale dell'organismo.

Qui posso aggiungere, col permesso del dott. RODERWALD (cui rinnovo qui le mie più vive grazie per la benevolenza avuta), che egli ha eseguito nell'istesso ospedale l'esame batteriologico del sangue in 9 bambini affetti da cholera infantum, sia in vita che dopo morte, con risultato sempre negativo rispetto alla presenza di batteri nel sangue, tranne in un caso, in cui egli è indotto a pensare ancora ad un inquinamento, trattandosi di un bambino in cui l'intera superficie del corpo era ricoverta da vescicole di pemfigo con contenuto sieropurulento.

Queste nostre brevi ricerche ci permettono di desumere:

1° Che il contenuto batterico dello stomaco nel cholera infantum non spiega, per quello almeno che riguarda specie batteriche note, una costanza di reperto che autorizzi a concludere in favore di una determinata influenza sulla etiologia e sul decorso della malattia.

2° Che è da escludersi similmente una infezione del sangue.

Mi sia infine qui permesso di ringraziare sentitamente il mio illustre maestro prof. BAGINSKI, sia per l'impulso datomi a queste ricerche e sia per il materiale clinico gentilmente messo a mia disposizione.

Letteratura.

(¹) TOMKINS, *Some bacteriological observations in connexion with Summer-diarrhoea*. Lancet, 20 agosto 1887, pag. 361.

(²) VAUGHAN, *The prevention of Cholera infantum and allied diseases, and of poisoning by cheese, milk, etc.* The sanitary Journal, 1887, 16 agosto, pag. 170.

(³) MEINERT, *Untersuchungen über den Einfluss der Lufttemperatur auf die Kindersterblichkeit an Durchfallskrankheiten*. 60. Versammlung deutscher Naturforscher u. Aerzte in Wiesbaden, 1887. — Therapeutische Monatsschrift, 1892, n. 10-12.

(⁴) TROUP, *The influence of climate in the production of cholera infantum*. Congresso medico internazionale di Washington, 1887.

(⁵) DEMME, *Pädiatrische Arbeiten*. Berlin, Hirschwald, 1890.

(⁶) HARRIS JONES, *Sommerdiarrhöen der Kinder*. New York med. Journal, 29 settembre 1888.

(⁷) FINKLER e PRIOR, *Forschungen über Cholerabakterien*. Ergänzungshefte zum Centralbl. für allgem. Gesundheitspflege, Bd. I, 1885, Heft 5 u. 6. — *Ueber Bacillen der Cholera nostras*. Tagebl. der 58. Versammlung deutscher Naturforscher u. Aerzte zu Strassburg, pag. 438.

- (⁸) MEYHÖFER, *Section eines Falles von Cholera nostras. Keine Kommabacillen*. Deutsche mediz. Wochenschrift, 1885, n. 46, pag. 798.
- (⁹) KARTULIS, *Zur Aetiologie der Cholera nostras, bezw. der choleraähnlichen Erkrankungen*. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. IV, Heft I.
- (¹⁰) FRANK, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. IV, S. 205.
- (¹¹) BAGINSKI, *Ueber den Durchfall u. Brechdurchfall der Kinder*. Jahrbuch f. Kinderheilk., Bd. VIII, 1875.
- (¹²) BAGINSKI, *Practische Beiträge zur Kinderheilkunde*, Heft III. Tübingen bei Laupp, 1884. — *Ueber das Vorkommen von Vibrionen im Darmkanal u. den Stuhlgängen der Säuglinge*. Münch. mediz. Wochenschr., 1886, n. 46. — *Ueber Gährvorgänge im kindlichen Darmcanal u. die Gährtherapie der Verdauungskrankheiten*. Deutsche mediz. Wochenschr., 1888, n. 20 u. 21.
- (¹³) BAGINSKI, *Demonstration in der Berl. med. Gesellschaft*, Verhandlungen, Bd. XIV, 7 Oktober 1883, S. 220.
- (¹⁴) BAGINSKI, *Ueber Cholera infantum*. Archiv f. Kinderheilkunde, Bd. XII, 1891.
- (¹⁵) BOOKER, *A study of some of the Bacteria found in the dejecta of infants afflicted with Summer-diarrhoea*. Transactions of the Ninth. International Medical Congress in Washington, vol. III, 1887.
- (¹⁶) ARNSTEIN, *Ueber Cholera infantum*. VI Congress polnischer Naturforscher u. Aerzte zu Krakau, 1891.
- (¹⁷) ROSSI DORIA, *Ueber einige durch das Bakterium coli commune an Kindern hervorgerufene Diarrhöen mit epidemischem Charakter*. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. XII, 1892. — V. a. Riforma medica, 1892, n. 178.
- (¹⁸) SCHOPPE, *Der Brechdurchfall der Säuglinge u. seine Behandlung*. Centralbl. f. klin. Medizin., n. 20, 1887.
- (¹⁹) J. DEWYS u. CH. VON DER BERGH, *Sur le mécanisme des symptômes gastro-intestinaux dans le choléra nostras*. Bullet. de l'Académie Royale de Médecine de Belgique, 1893.
- (²⁰) HEUBNER, *Ueber das Verhalten des Darmepithels bei Darmkrankheiten der Säuglinge, insbesondere bei Cholera infantum*. Zeitschr. f. klin. Medizin., Bd. XXIX, 1 u. 2 Heft, 1896.
- (²¹) EPSTEIN, *Ueber den acuten Brechdurchfall der Säuglinge u. seine Behandlung*. Vortrag gehalten in der Sommersammlung des Centralvereins deutscher Aerzte in Böhmen am 16 Juli 1881. — *Ueber septische Erkrankungen der Schleimhäute bei Kindern*. Archiv f. Kinderheilkunde, Bd. I, 1880.
- (²²) EPSTEIN, *Ueber antiseptische Maassnahmen in der Hygiene des neugeborenen Kindes*. Wandervortrag. Berlin, Fischer's med. Buchhandlung, 1888.
- (²³) EPSTEIN, *Pädiatrische Studien*. Festschrift v. Hensch, 1890.
- (²⁴) KARLINSKI, *Ein experimenteller Beitrag zur Kenntniss der Pyoseptichämie der Neugeborenen vom Verdauungstractus aus*. Prager mediz. Wochenschr., 1890, n. 22.
- (²⁵) FISCHL, *Ueber septische Infektion des Säuglings mit gastro-intestinalen, respec. pulmonalen Symptomen*. Zeitschr. f. Heilkunde. Berlin, 1894.
- (²⁶) FISCHL, *Ueber gastro-intestinale Sepsis*. Jahrb. f. Kinderh., Bd. XXXVII, Heft 3-4, 1894.
- (²⁷) SEVESTRE, *Bronchopneumonie infectieuse d'origine intestinale*. Revue mensuelle des maladies de l'enfance, 1886. — *Bronchopneumonie infectieuse d'origine intestinale*. Société médicale des Hôpit., 22 gennaio 1892.
- (²⁸) RENARD, *Contribution à l'étude des bronchopneumonies infectieuses d'origine intestinale chez l'enfant*. Thèse pour le Doctorat. Paris, Steinheil, 1892.
- (²⁹) GASTON e RENARD, *Les bronchopneumonies infectieuses d'origine intestinale chez l'enfant*. Revue mensuelle des maladies de l'enfance, vol. X, 1892, pag. 201.
- (³⁰) LESAGE, *Bronchopneumonie et diarrhée infantile*. Gazette des Hôpitaux, 1892, n. 11.
- (³¹) MARFAN e MAROT, *Ueber secundäre Infektionen bei der chronischen gastro-intestinalen Dyspepsie der Säuglinge*. Revue mensuelle des maladies de l'enfance, agosto e settembre 1893, t. XI, pag. 337, n. 400.
- (³²) ROSSI DORIA, loc. cit.
- (³³) CZERNY u. MOSER, *Klinische Beobachtungen an magendarmkranken Kindern im Säuglingsalter*. Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. XXXVIII, S. 430.
- (³⁴) SEIFERT, *Zur Aetiologie der akuten Verdauungsstörungen der Säuglinge*. Jahrb. für Kinderheilk., Bd. XXXII, n. 15, S. 392.
- (³⁵) LANGERMANN, *Untersuchungen über den Bakteriengehalt von auf verschiedener Art u. Weise zur Kinderernährung sterilisierter u. verschiedentlich aufbewahrter Nahrung, zugleich mit den Ergebnissen über ihr Verhalten im Magen selbst*. Jahrb. f. Kinderh., Bd. XXXV, 1893, S. 88.
- (³⁶) ESCHERICH, *Die Darmbakterien des Säuglings u. ihre Beziehungen zur Physiologie der Verdauung*. Stuttgart, 1886.

III.

ISTITUTO DERMO-SIFILOPATICO DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

diretto dal prof. R. CAMPANA

Delle glandole linfatiche.

Semiologia e valore semiologico di esse nelle malattie sifilitiche e della pelle.

CONTRIBUZIONE CLINICA E SEMIOLOGICA

per il dott. **MARIANO CARRUCCIO**, aiuto*(Continuazione: vedi fasc. 8)*

IV.

La tubercolosi imprime anch'essa caratteri speciali alle glandole linfatiche, sebbene non così spiccati come ne imprime la sifilide.

Regioni anatomiche da essa preferite sono quelle del collo, delle parti alte del torace, delle ascelle e dell'inguine, di quei tratti, cioè, dove è maggiore la vicinanza con un organo facilmente soggetto alla tubercolosi, o dove può entrare più facilmente la tubercolosi. Quivi esplica la sua azione sia sulle glandole profondamente che superficialmente situate.

Il volume che assumono le glandole linfatiche, sotto l'azione della tubercolosi è generalmente maggiore di quello delle glandole sifilitiche; se ne possono riscontrare grandi quanto una mandorla, quanto una noce avellana, quanto un uovo di gallina ed anche più. La forma non offre alcuna particolarità, potendo tali glandole assumere le più svariate, ed in genere si presentano irregolari nella forma e nella superficie, non solo se riunite fra di loro in gruppo, ma nelle diverse parti di una stessa glandola. Più di frequente però si riscontrerà, nelle glandole affette da un processo tubercolare, la forma rotondeggiante più o meno regolare e frequentemente anche lobata.

La consistenza propria delle glandole tubercolari non è così caratteristica come per le sifilitiche; e sebbene possano esse talora presentare un indurimento abbastanza notevole, tuttavia è più facile che la loro consistenza sia molle elastica, o molle pastosa; e sarà anche facile notare consistenza diversa nella parte periferica della glandola, da quella della parte centrale: molle, molle pastosa, fluttuante al centro, di consistenza dura alla periferia.

Bene spesso le glandole tubercolari contraggono aderenze coi tessuti circostanti, o, per lo meno, non si presentano così facilmente spostabili e libere come le glandole sifilitiche. (Oss. I e II).

Possono inoltre presentare una certa dolorabilità, che non si riscontra nelle glandole affette da sifilide.

Altro carattere differenziale tra le glandole affette da infezione tubercolare e quelle affette da infezione sifilitica si ha nel fatto che le prime più facilmente si riscontrano alterate in una sola regione del corpo e non nella regione corrispondente del lato opposto; mentre il contrario avviene per la sifilide, la quale altera quasi costantemente in modo uniforme le glandole delle regioni omologhe del corpo. Di più, nelle glandole tubercolari vi ha sempre un focolaio che rappresenta da un lato il tratto più sviluppato dell'alterazione, dall'altro quasi il centro da cui è partito il male, o partono le cagioni di rinforzo di esso. Non è così della sifilide, in cui soltanto nei rari periodi di caseificazioni gommose glandolari si possono vedere delle alterazioni delle glandole linfatiche isolate ed asimmetriche; in altri vi ha più uniformità e simmetria.

Abbiamo già detto come sieno sedi preferite dalle glandole tubercolari anzitutto le regioni laterali del collo e sottomascellari, le sopraclavicolari, le sottoascellari e le inguinali; sebbene, per queste ultime, siano superficiali che profonde, dobbiamo notare che molti dei processi di iperplasia e consecutivo rammollimento suppurativo, anche a lentissimo decorso, ritenuti causati da tubercolosi, sono stati oggi dimostrati dipendenti da lesioni croniche dell'uretra nell'uomo, specialmente della porzione profonda; e da lesioni croniche settiche dell'uretra e delle altre parti dei genitali nella donna. (Oss. I, I, III, p. V).

L'anemia in grado piuttosto avanzato dà facilmente luogo a tumefazione delle glandole linfatiche.

OSSERVAZIONE I. *Lupus nodulare semplice del naso con cicatrici per cure praticatevi. Poliadenite iperplastica delle regioni del collo.* — Caterina A., di anni 20, entra in Clinica per farsi curare di una affezione al naso.

Dal lato ereditario risulta solo che uno zio materno ebbe delle affezioni glandolari al collo, in seguito alle quali egli sarebbe morto.

L'inferma dice di aver goduta buona salute fino a molti anni or sono, quando soffrì di febbri malariche. Guaritane, notò che le glandole delle regioni laterali del collo si tumefacevano lentamente senza arrecarle alcun disturbo. Questo gonfiore è andato sempre aumentando.

L'inferma fu mestruada a 18 anni; le mestruazioni si ripeterono per tre mesi soli, accompagnate costantemente da dolori al basso ventre ed alla schiena, indi cessarono senza cause apparenti, per riapparire irregolarmente, a lunghi intervalli.

Poco più di un anno fa, l'ammalata notò che sul dorso del naso erasi formata una piccola protuberanza, che paragona a un foruncolo, e che si aprì spontaneamente dando esito a poco materiale mortificato: in seguito ebbe una seconda eruzione, simile alla prima, accompagnata da prurito; in questo modo, a poco a poco, la malattia prese la forma e la estensione che attualmente si osservano.

L'inferma è ben nutrita, con sviluppo scheletrico e muscolare normali, e con pannicolo adiposo sottocutaneo non abbondante. Cute e mucose visibili, un po' pallide. Sulla regione del dorso e delle pinne del naso esiste un'alterazione nodulo-squammosa di forma elissoidea, interrotta da tratti cicatricei. Nei margini vi è ispessimento duro e consistente, nel fondo poca mobilità dei tessuti e indurimento. Alcune delle scaglie asportate si mostrano untuose e non mettono allo scoperto soluzioni di continuo, ma lasciano una superficie liscia, tempestata di mammilloni carnosì, irregolari e duri, della grossezza di un grano di miglio e poco più.

Le squamme sono di color giallo sporco, più spesse verso il terzo inferiore del naso,

più rare in alto, ove l'alterazione è costituita da un arrossimento ed ispessimento della cute, abbastanza delimitati dalle parti vicine.

Sulla pinna destra vedonsi in corrispondenza delle glandole sebacee, di cui chiudono lo sbocco, dei punticini nerastri che sono costituiti da materiale sebaceo.

L'apparecchio glandolare linfatico presenta delle alterazioni nelle regioni laterali del collo. Nel lato sinistro del collo, dal processo mastoideo in giù, si palpano parecchie glandole linfatiche cresciute di volume ed alterate. Quest'alterazione si riscontra anche con la ispezione, la quale fa notare un manifesto grado di esuberanza nel lato sinistro del collo a fronte del destro. Esaminate partitamente queste glandole si appalesano della grandezza da una buona avellana ad una mandorla; sono riunite in gruppo quasi in un sol piano. Se ne palpa in corrispondenza del processo mastoideo di sinistra una grossa quanto una buona noce, di forma irregolare, poco mobile, leggermente appiattita, di consistenza duro-elastica, indolente alla palpazione.

Nella corrispondente regione destra evvi una glandola grossa quanto un piccolo cece, poco mobile, liscia, elastica. Seguono a questa, in basso, molte altre glandole con i caratteri accennati. Agli angoli del mascellare inferiore si hanno due glandole fortemente ingrossate, e a destra, più che non a sinistra, sono dure, poco mobili. Quella di destra è grossa quanto una noce e ha due lobi; quella di sinistra ha la grossezza di una noce avellana ed è liscia; ambedue sono indolenti.

Sul margine anteriore dello sterno-cleido-mastoideo di sinistra notasi una piccola glandola della grossezza di un fagiuolo, ovoidale, poco spostabile, liscia, indolente. Nella regione sopraclavicolare si riscontrano due piccole glandole, grosse quanto un piccolo fagiuolo, facilmente spostabili, lisce.

Lo stato della mucosa orale è buono, meno che nella gengiva marginale dell'arcata dentaria inferiore, in corrispondenza degli incisivi, dove essa è distrutta, ed un materiale poltaceo ricopre il dente privo della carne gengivale. Questo margine è scontinuato, è coperto da detrito purissimile e sanguina ad ogni piccola pressione. I denti sono cariati in parte, ed al terzo molare inferiore di sinistra manca del tutto la corona. Organi toracici, nulla di anormale. Lo stomaco è alquanto dilatato, come ingrossata è la milza, che deborda per circa un dito e mezzo dal margine costale e può palparsi durante una forte inspirazione. Nessuna alterazione notevole del sistema nervoso; i riflessi sono normali, salvo il rotulieno, che mostrasi alquanto esagerato in ambedue le gambe.

Analisi delle urine: peso specifico 1030; reazione acida; colore giallo chiaro; aspetto limpido; albumina, glucosio, sedimenti assenti.

OSSERVAZIONE II. *Poliadenite iperplastica e caseosa. Fimosi congenita.* — Ambrosini Andrea, di anni 21, fruttivendolo. Racconta di non aver mai avuto malattie degne di rilievo, eccetto due accessi d'itterizia all'età di diciassette anni.

Durante il servizio militare contrasse una blennorragia, che persiste tuttora. Qualche mese fa ebbe anche un'ulcera sul glande, cui seguì un'abbondante eruzione cutanea, in parte composta di macchie rosse ed in parte simile a quella che ancor oggi presenta. Nello stesso tempo andò soggetto a forti dolori delle ossa e delle articolazioni, specie degli arti inferiori, che di notte divenivano spontanei e molto più intensi.

Fu sottoposto a cura mercuriale e ricavò notevole vantaggio nelle condizioni locali e generali. Durante questo periodo di miglioramento gli si manifestò un ingorgo glandolare nelle regioni sottomastoidee di ambedue i lati, ingorgo che è venuto sempre aumentando specialmente a sinistra.

Non sa dire con precisione da quanto tempo soffra dei disturbi nelle mucose nasale e laringo-faringee, donde ne seguì difficoltà di respirazione e molto affievolimento di voce, che acquistò un tono nasale tuttora persistente.

Il sistema scheletrico è regolare e bene sviluppato: scarse le masse muscolari ed il pannicolo adiposo; pallido il colorito delle mucose visibili e della cute. Sulla cute

esiste una eruzione molto abbondante in alcune regioni, scarsa e deficiente in altre; è situata essenzialmente nei quattro arti e con prevalenza sulle superficie estensorie. L'eruzione è papulo-pustolosa, con scarse macule. Nel collo, nella regione sottomastoidea di sinistra, si osserva una notevole tumefazione che raggiunge la grandezza di un arancio, di forma tondeggiante-irregolare bilobata, rilevata tre o quattro cm. sul livello circostante e di curvatura quasi sferica nella sua parte superiore, molto meno spessa in basso ed indietro, ove va man mano assottigliandosi, ed è assai schiacciata dall'avanti all'indietro. Si estende dall'apofisi mastoide fino al margine posteriore della branca montante della mandibola, discendendo fino in corrispondenza di una linea orizzontale tirata dal margine superiore della cartilagine tiroide.

La sua consistenza è varia; in alcuni punti duro-elastica, come in alto ed in basso, in altri è quasi fluttuante, il che si osserva specialmente nella parte posteriore. La superficie è liscia con qualche depressione qua e là, come se volesse accennare ad una lobulazione. È poco spostabile fra i tessuti circumambienti, anzi sembra abbia aderenza piuttosto resistente con le parti sottostanti.

La pelle che la ricopre è alquanto arrossata, tesa e poco mobile. La temperatura è un poco aumentata; dà un lieve dolore spontaneo, che s'accresce alla palpazione.

Nella regione sottomastoidea di destra si nota un'altra rilevante tumefazione glandolare, che raggiunge la grossezza di una piccola mela.

È di forma ovoidale, con superficie liscia, consistenza duro-elastica, poco spostabile sul tessuto sottostante, e ricoperta da cute normale assai mobile. Indolente spontaneamente, dà dolore alla palpazione.

V.

Le tumefazioni glandolari linfatiche nei catarrri della mucosa genito-urinaria. — Come abbiamo considerato finora le tumefazioni glandolari in rapporto alle infezioni generali, ora le studiamo in rapporto a delle infezioni locali, dei genitali, manifestatesi sotto forma ulcerosa e sotto forma catarrale. Sono da prendere in considerazione quelle che vengono da ulcerazioni del sacco prepuziale e della vulva, quelle più rare che vengono da lesioni delle parti profonde dell'uretra e che danno una forma di poliadenite descritta dal prof. CAMPANA.

OSSERVAZIONE I. *Uretrite cronica; ulcerazione del frenulo; adenite iperplastica e settica inguinale sinistra.* — Fraticelli Domenico, di anni 24, fornaio. Nel 1891 contrasse delle ulceri nell'asta, che gli durarono circa una ventina di giorni e che non diedero luogo ad altre complicate morbose.

Nel 1893 ammalò, per la prima volta, per blenorragia, che si protrasse per varie settimane. Nell'anno seguente la blenorragia riapparve più intensa della prima e si protrasse più a lungo, e non sa dire se ne sia guarito del tutto. Qualche tempo addietro (due mesi circa) notò che le glandole della regione inguinale sinistra si andavano ingrossando, senza però che egli ne risentisse molto fastidio. Quindici giorni or sono notò in corrispondenza del frenulo varie piccole ulceri, che si andarono man mano ingrandendo fino allo stato attuale.

Individuo di sviluppo scheletrico regolare, masse muscolari alquanto sviluppate, pannicolo adiposo scarso: cute sottile e mucose pallide.

Nella regione inguinale sinistra si nota una tumefazione della grandezza di un grosso limone, di forma ovoidale, la cui maggior sezione misura cm. 12 circa e la minore circa 8. Tale tumefazione corrisponde quasi esattamente, colla parte mediana, al legamento di Poupart ed occupa totalmente la regione inguinale sinistra. La pelle che la ricopre si presenta di color rosso fosco, un po' tesa.

Colla palpazione si rileva che la tumefazione è poco spostabile e vi corrisponde una massa lobata della grandezza quasi di un pugno di bambino, profondamente impiantata, e che nella porzione inferiore presenta consistenza quasi uniformemente più dura dei tessuti vicini, ma pastosa, mentre nella parte superiore, e specialmente verso la regione inguinale esterna, si ha evidente senso di fluttuazione.

La palpazione riesce poco dolorosa all'infermo.

Nell'asta, in corrispondenza del frenulo, si nota una ulcerazione la quale ha distrutto il frenulo stesso, e nella corrispondente mucosa del glande si nota una piaga lineare, mentre che nella mucosa prepuziale la soluzione di continuo è ulcerata e grande quanto una moneta da un centesimo. Tali soluzioni presentano margini un po' irregolari, fondo un po' esuberante formato da granulazioni carnose, piccole, molli, di colorito roseo e ricoperte da essudato sieropuriforme.

La mucosa che ricopre il meato urinario si presenta un po' arrossita. Le glandole linfatiche delle altre regioni non presentano nulla di anormale.

29 novembre - Eseguita una estesa incisione, di oltre dieci centimetri, nella direzione dell'arcata crurale, fuoriesce dalle parti incise una mediocre quantità di marcia mista a sangue (circa 5 o 6 gm.), allontanata la quale, si mette allo scoperto una profonda cavità anfrattuosa, qua e là interrotta da numerose glandole linfatiche tumefatte, dure ed esuberanti.

Disinfezione con sublimato, emostasia, zaffamento e fasciatura.

1° dicembre - Previa disinfezione esterna ed interna della ferita, si asportano varie glandole linfatiche, riunite insieme in un ammasso della grandezza di un grosso uovo di piccione: tali glandole all'esterno presentano numerosi piccoli ascessi e incise fanno vedere gli stessi ascessolini migliari nell'interno.

Largo lavaggio antisettico della cavità, zaffamento con garza al sublimato e fasciatura.

3 - Colle solite cautele antisettiche vengono asportate altre glandole linfatiche iperplastiche e suppuranti.

Zaffamento delle cavità con garza al sublimato e fasciatura. Si prescrive all'infermo il ferro ed il solfato di chinino.

4 - Dalla ferita cutanea si è avuta un po' di emorragia, non vi sono più glandole con ascesso, ma alcune dure tuttora. Largo lavaggio con soluzione di sublimato, zaffamento con garza e fasciatura.

6 - La cavità non presenta punti suppuranti; persiste l'indurimento di alcune glandole. Disinfezione esterna ed interna della ferita; zaffamento con garza sterilizzata; fasciatura.

8 - Cavità asciutta e non settica, alcune poche glandole un po' prominenti; zaffamento con garza sterilizzata e fasciatura.

11 - Cavità asettica con fondo rosso granulante: previa accurata antisepsi esterna ed interna si asportano altre due glandole iperplastiche; zaffamento con garza asciutta.

14 - Si trova la piaga di color rosso vivo e con belle granulazioni; previa antisepsi esterna ed interna, si applicano attraverso le labbra della ferita tre fili doppi di catgut; si zaffa la ferita con garza sterilizzata e si avvolgono i fili in garza bagnata in soluzione di sublimato. Non si annodano i detti fili, ma si fanno passare sopra la medicatura di garza, perchè nella cavità oggi vi era un po' di sepsi, che si troverà allontanata domani.

15 - Lavata la ferita con soluzione di sublimato, si annodano i fili ieri applicati e si rinforzano con altri due punti superficiali; medicatura e fasciatura.

17-18 - Si rinforza la fasciatura.

19 - Essudato sieroso che bagna gran parte della medicatura; punti di sutura conservati ma allascati. Dal cavo, premuto nei margini, non esce liquido di sorta. Asepsi. Medicatura con garza e fasciatura.

24 - Ferita riunita in tutti i punti; all'esterno vi è un piccolo tratto con granulazioni esuberanti, che vengono causticate con nitrato d'argento: medicatura con polvere borica e garza asciutta.

25 - Si tocca con nitrato d'argento un punto ancora esuberante; si medica con garza al sublimato e fasciatura.

27 - Le granulazioni esuberanti si sono appianate; si disinfetta e si medica con garza al sublimato e fasciatura.

28 - Si medica con pasta iodoformata, garza al sublimato, garza asciutta e fasciatura compressiva.

30 - Si ripete la medicazione con pasta iodoformata della piccola lesione di continuo che ancora rimane. Essendosi presentato un ascessolino sottocutaneo a circa otto centimetri dalla cicatrice in basso, forse dipendente da sepsi inoculata nel radersi i peli all'infermo, si incide e ne esce qualche goccia di pus sanguinolento. Zaffamento e fasciatura.

31 - Si rinnova la medicazione come ieri. Asepsi.

3 gennaio - Persiste un punto eroso dell'epitelio di circa mezzo centimetro. Si prescrivono giornalmente iniezioni ipodermiche di liquore arsenicale ed acqua distillata a parti eguali e di citrato di ferro ammoniacale.

Prima iniezione di citrato di ferro; prima iniezione di liquore arsenicale.

4 - Seconda iniezione di citrato di ferro; seconda iniezione di liquore arsenicale.

5 - Terza iniezione di citrato di ferro; terza iniezione di liquore arsenicale.

6 - Bagno generale al sublimato. Completamente chiuse le due piccole lesioni di continuo; si riapplica la fasciatura compressiva ed espulsiva.

7 - Quarta iniezione ipodermica di ferro.

8 - La cicatrice si presenta di colorito naturale non molto infossata.

9 - Quarta iniezione di liquore arsenicale.

10 - Quinta iniezione di citrato di ferro.

11 - Quinta iniezione di liquore arsenicale.

12 - Bagno al sublimato. L'infermo esce guarito.

OSSERVAZIONE II. *Poliadenite crurale destra, iperplastica e settica*. — Panella Giuseppe, di anni 43, da Roma. Ebbe anni fa qualche ulcera, e contrasse per la prima volta una blenorragia nel dicembre scorso. Circa due mesi e mezzo dopo notò nella regione crurale destra una piccola tumefazione indolente, che man mano andò crescendo e che in seguito a medicazione divenne quale presentemente si osserva.

Individuo di regolare sviluppo scheletrico e di sufficientemente buona nutrizione organica; cute bianco-pallida, piuttosto spessa.

Immediatamente al disotto del ligamento del Poupart si nota una tumefazione della grandezza di circa un uovo di gallina, di forma ovoidale, di consistenza molle, fluttuante nella parte centrale, poco mobile dalle parti circostanti. La pelle che la ricopre è tesa, non sollevabile, e si presenta di color bianco-sporco nella parte centrale ed arrossita nella parte periferica. Corrisponde alla tumefazione un indurimento che si estende per circa quattro centimetri nei tessuti profondi della regione.

Nulla di anormale nelle regioni inguinale e crurale di sinistra.

Esame delle urine: vi si vedono sospesi dei filamenti mucoidi che all'esame microscopico risultano di cellule epiteliali e di leucociti.

OSSERVAZIONE III. *Poliadenite iperplastica e settica biinguinale; uretrite cronica posteriore; piaghe e cicatrici per sifilidermi; panadenopatia (periodo atrofico)*. — In rapporto alla presente infermità sa dare notizie poco precise.

Racconta solo che verso la metà del dicembre scorso cominciò ad avvertire delle tumefazioni dure e dolenti in ambedue le pieghe inguinali: le quali, modificandosi successivamente, raggiunsero lo stato attuale.

L'infermo ha aspetto sofferente: la sua nutrizione generale è scaduta: la pelle sottile, poco colorita, mucose visibili pallide; scarso pannicolo cellulare sottocutaneo, muscoli poco sviluppati, conformazione scheletrica regolare.

Osservando i genitali dell'infermo vedesi il prepuzio lievemente tumefatto. Esso ricopre tutto il glande, ed è ristretto nella sua estremità. Scoprendo il glande si osserva la pseudomucosa del sacco balanoprepuziale normale, meno che nel solco balanico, dove è uniformemente arrossita.

Anche le labbra dell'orificio uretrale sono arrossite, e ne fuoriesce scarso liquido di aspetto mucoide.

Le regioni inguinali sono deformate, e in luogo dei due solchi fisiologici vi si osservano due tumefazioni ovoidali, con superficie lievemente bernoccoluta, della grandezza di un pugno di bambino. La pelle, in corrispondenza di esse, in parte ha colorito normale, in parte è arrossita e lucente, specialmente a destra: non è sollevabile in pliche.

La consistenza di tali tumefazioni è assai varia. Sopra una base piuttosto dura e pastosa, si avvertono più superficialmente dei tratti rammolliti, con netto senso di fluttuazione, corrispondenti ai punti più arrossiti, che, nel lato destro, sono tre, e nel sinistro uno solo, esteso per gran parte della tumefazione su notata.

Corrispondono alle dette tumefazioni degl'indurimenti riferibili alle glandole linfatiche più profonde della regione; e si estendono verso la direzione della cavità iliaca, dove non è possibile determinarne con precisione il limite posteriore.

Queste masse dure sono lobate alla superficie. Sulla regione inguinale destra, sul punto inferiore rammollito, vi ha una soluzione di continuo, quanto un seme di cocomero, dalla quale geme materiale purissimo.

Diritti di proprietà riservati. — L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel POLICLINICO o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I. Dott. Nazareno Cardarelli - *Contributo allo studio clinico ed anatomo-patologico delle distrofie muscolari progressive.* — II. Dott. Alberto Muggia - *La capacità e la posizione del ventricolo nei bambini.* — III. Dott. Raffaele Gurrieri - *Solubilità e assorbimento del fosforo bianco incluso in vari organi e tessuti di animali viventi.* — IV. Dott. Pietro Guizzetti - *Ricerche batteriologiche ed istologiche nel noma.*

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

diretto dal prof. G. BACCELLI

Scuola di Neuropatologia - Prof. G. MINGAZZINI

Contributo allo studio clinico ed anatomo-patologico delle distrofie muscolari progressive

per il dott. NAZARENO CARDARELLI

Istologia e fisiologia, investigatrice l'una delle modificazioni più intime che avvengono nelle nostre unità anatomiche, scrutatrice l'altra e controllo delle funzioni complesse degli organi, porgendosi scambievolmente aiuto, dettero alle scienze mediche la soluzione di ardui problemi clinici. La concezione del *neurone*, dovuta agli studi geniali di RAMON Y CAJAL, segnò un progresso indubbio nel campo della medicina. Per mezzo dei neuroni le varie parti dei centri nervosi sono unite fra loro, e queste sono in rapporto intimo coi vari sistemi organici del corpo. In tal maniera i centri nervosi costituiti dai neuroni presiedono alla vitalità, alla nutrizione ed alla funzione dei muscoli medesimi.

Quando una degenerazione si stabilisce primitivamente nelle cellule delle corna anteriori del midollo spinale, cioè nella parte capitale del neurone, e procede per il cilindrasse verso le terminazioni periferiche, produce fenomeni di atrofia muscolare, descritti nel quadro classico dell'atrofia muscolare progressiva, tipo Aran-Duchenne. Invece atrofie muscolari si hanno con uniche lesioni (degenerative) nei nervi e nei muscoli, queste secondarie alle prime, quando ammalia il segmento mediano del neurone, ossia il prolungamento cilindrasile. Infine quando restano integri il segmento mediano e capitale del neurone, le alterazioni si localizzano nell'ultimo tratto del sistema neuro-muscolare, in quella parte cioè in cui il neurone si scinde in numerose arborizzazioni terminali, si ha anche allora un'atrofia, ma tutt'affatto primitiva e indipendente dal nervo o dal centro nervoso. A questi tre segmenti, o, meglio, al

costituirsì di uno strato degenerativo in uno od in un altro di essi, corrispondono oggi concetti nosografici diversi. A seconda che ammalino le cellule delle corna anteriori, o il segmento mediano, o la parte terminale, diciamo trattarsi, nell'un caso di atrofia muscolare progressiva, nel secondo di nevrite, e rispettivamente di polinevrite, nel terzo di miopatia progressiva primaria.

Nel 1850 DUCHENNE (di Boulogne) ed ARAN avevano dato un'abbastanza esatta descrizione dell'atrofia muscolare progressiva. Il CRUVEHILIER (1855), fondandosi sopra una necropsia positiva, manifestava l'ipotesi, per primo, che la causa anatomica della malattia dovesse risiedere in un'alterazione della sostanza grigia del midollo spinale. Più tardi CHARCOT e la sua scuola confermavano l'ipotesi di CRUVEHILIER, e con prove anatomiche dimostravano l'essenza spinale della malattia. Nello stesso tempo FRIEDREICH, in Germania, la considerava come dipendente da alterazioni svolgentesi nei muscoli stessi, senza compartecipazione del sistema nervoso.

Mentre ferveva la disputa fra le due scuole per le loro differenti vedute, veniva alla luce un'osservazione del DUCHENNE (1861). Quest'autore descriveva una forma morbosa (già rilevata del resto da due medici italiani, il GIOIA e il CONTE, nel 1836), denominandola "paraplegia ipertrofica dei bambini, „ e le assegnava un'origine cerebrale. Nel 1866 EULEMBURG, COHNHEIM e CHARCOT dimostravano, con prove anatomiche, l'origine primitiva muscolare della malattia, e nel 1868 lo stesso DUCHENNE la riconosceva indipendente da lesioni dei nervi e centri nervosi. Così la pseudo-ipertrofia muscolare formava una entità morbosa a sè, diversa da quelle delle altre atrofie, e la teoria del FRIEDREICH riceveva una conferma.

Nel 1876 LEYDEN descrisse una forma di atrofia muscolare progressiva, a tipo ereditario, e la dimostrò analoga alla forma pseudo-ipertrofica. Più tardi MOEBIUS, accettando le idee del LEYDEN, metteva in rilievo la necessità di dividere le atrofie muscolari in due categorie: quella dal tipo Aran-Duchenne (non ereditaria) e l'altra a tipo ereditario, comprendente la forma pseudo-ipertrofica e l'atrofica di Leyden.

Nel 1884 l'ERB strappava ancora una forma al quadro delle atrofie spinali, e in uno splendido studio descriveva una nuova entità morbosa con queste parole: "Esiste una forma di atrofia muscolare progressiva, caratterizzata da un modo d'insorgere e di svolgersi netto, da una maniera ben determinata di modificarsi da parte dei muscoli colpiti, da un'alterazione tutto affatto omogenea di questi muscoli, senza lesione del midollo. „ Ed in altro luogo aggiungeva: "Questa è la *forma giovanile*, che si manifesta nell'adolescenza, e comincia con l'atrofia dei muscoli della cintura scapolare. „ L'ERB dichiarava questa forma in tutto analoga a quella pseudo-ipertrofica ed alla forma di Leyden, sia per il carattere spiccatamente ereditario, sia per l'evoluzione, sia infine per le alterazioni delle fibre muscolari. Onde raggruppava le tre forme in una sola categoria morbosa, nettamente divisa dall'amiotrofia progressiva spinale, sia per la natura delle alterazioni anatomiche e dei fenomeni clinici nei muscoli colpiti, sia per la mancanza di lesioni nei centri nervosi.

Nello stesso anno LANDOUZY e DEJERINE illustravano una nuova malattia insorgente con l'atrofia dei muscoli della faccia e indipendente anch'essa da lesioni nervose. La nuova forma veniva dagli autori riunita alle forme già

ricordate, e tutte insieme raggruppate sotto la denominazione di *miopatie atrofiche progressive*. Dopo gli studi dell'ERB, del LANDOUZY e del DEJERINE, numerose osservazioni furono fatte sulle atrofie muscolari progressive primarie; ma gli autori, volendo elevare ogni più piccola deviazione dal tipo ordinario a forma autoctona, complicarono assai tutto il dottrinale. Pochi anni fa l'ERB, in una nuova pubblicazione, con abbondanza e validità di argomenti, dimostrata l'unicità patogenica delle varie forme, non solo, ma la nessuna stabilità nella sindrome fenomenica di ciascuna di esse, le riuniva tutte sotto l'unica denominazione di *Dystrophiae musculares progressivae*.

In Francia il concetto di ERB non venne accettato, e oltre ai tipi ricordati, gli autori ne descrivono altri, come il tipo Zimmerlin, il tipo Heichorst, ecc. In Inghilterra il GOWERS, nel suo aureo trattato, non ne descrive che due grandi categorie: atrofie e pseudo-ipertrofie muscolari idiopatiche.

Pur accettando il concetto di ERB, di una unica entità morbosa, caratterizzata dall'ammalare del tessuto muscolare, con indebolimento progressivo e con atrofia vera o falsa, mi permetto di ricordare i principali segni particolari a ciascuno dei tre tipi più noti, e dei quali già feci parola:

Tipo pseudo-ipertrofico (DUCHENNE). — Appare nella prima infanzia. Si svolge ordinariamente negli arti inferiori. I muscoli colpiti assumono una grossezza assai appariscente, e danno all'arto ed al segmento di esso delle forme erculee. Proporzionatamente a questa grossezza aumenta l'impotenza funzionale del muscolo.

Tipo giovanile di ERB (scapolo-omerale). — Appare sotto la forma di vera atrofia nei muscoli della cintura scapolare. Incomincia sempre nell'adolescenza, prima dei 20 anni. Coesiste spesso con la pseudo-ipertrofia.

Tipo LANDOUZY-DEJERINE. — L'atrofia insorge nei muscoli della faccia (faccia miopatica); essa invade le membra superiori e inferiori, a partire dal loro attacco sul tronco.

Le cinque osservazioni che seguono, indubbiamente appartengono al primo tipo. Ma siccome in alcune di esse vi hanno delle particolarità che ricordano gli altri due tipi, non sarà stato del tutto inutile che li abbia qui brevemente riassunti.

OSSERVAZIONE I. — Ernesto De Cristoforis. È un fanciullo di 7 anni: il padre, vivente, è dedito all'alcool. La madre è anch'essa vivente, e, a quanto mi risulta, non ha presentato precedenti ereditari. Due fratelli ed una sorella del paziente godono buona salute.

L'infermo cominciò a parlare a 3 anni ed a camminare a quattro. La madre si è accorta che ha camminato sempre male, e che, fatti pochi passi, cadeva. Quando era caduto restava per terra e non riusciva ad alzarsi se non veniva aiutato. Mentre il bambino si andava indebolendo, la debolezza era maggiore negli arti superiori, i quali venivano via via atrofizzandosi. Gli arti inferiori, invece, pur rimanendo deboli, si sviluppavano sempre più ed a poco a poco diventavano molto appariscenti. Furono praticate molte cure, specialmente olio di fegato, ferro, ecc., ma senza risultato.

Esame obbiettivo. — Infermo di sviluppo scheletrico sufficientemente sviluppato. Cranio di forma regolare ricoperto da abbondanti capelli; fronte piuttosto bassa, sopracciglia che si vanno ad unire fra loro sulla glabella. I due padiglioni dell'orecchio non sono allo stesso livello, ma quello di sinistra si mostra un pochino più avanti di quello di destra ed allontanato dal punto d'impianto, inoltre mostrasi accartocciato. Le funzioni del facciale tanto superiore che inferiore sono abbastanza complete: nei movimenti

però vi prendono parte più i muscoli di sinistra che di destra. La funzione del masseter è normale: apparecchio di protezione dell'occhio, normale. Le pupille sono nere ed ugualmente dilatate. L'infermo non riesce a protrudere di molto la lingua fuori della bocca; però essa è libera in ogni suo movimento. L'atto della deglutizione si compie regolarmente. Il palato molle, i pilastri, l'ugola, sono in posizione normale e prendono parte a tutti i movimenti.

Collo. — Scarno; muscoli cucullari ridotti di volume. Il muscolo sterno-cleido-mastoideo di destra più ipotrofico di quello di sinistra. Nelle regioni cervicali laterali si palpano numerose glandole della grandezza di un grano di miglio, spostabili, indolenti, duro-elastiche.

Arti superiori. — Osservando la cintura scapolare notasi una grave atrofia dei grandi pettorali e dei piccoli, tanto a destra che a sinistra. Invece i due deltoidi fanno contrasto coi muscoli vicini e si mostrano ipotrofici.

Se si porta lo sguardo agli arti superiori si osserva come essi abbiano perduto la loro forma normale e sembrino due cilindri della stessa grandezza, dalla regione deltoidea al pugno. Atrofici ne sono tutti i muscoli con prevalenza degli estensori: i meglio conservati sono i due bicipiti brachiali. L'eminenza tenar ed ipotenar pressochè normali; gli interossei bene sviluppati. Movimenti passivi: notasi una diminuzione nel tono muscolare; tutti i movimenti sono esternamente facili: i legamenti articolari appaiono rilasciati. I movimenti attivi degli arti superiori sul tronco sono tutti possibili, ma limitati: limitato specialmente quello di portare la mano sulla spalla dal lato opposto (per l'atrofia dei muscoli grandi pettorali e per la riduzione dei coraco-brachiali); invece il sollevamento delle braccia in alto si compie bene per lo sviluppo quasi normale dei deltoidi. I movimenti di estensione e flessione dell'antibraccio sul braccio, normali. I movimenti di supinazione e pronazione possibili tanto a destra che a sinistra. La supinazione dal lato sinistro è però limitata. La flessione della mano sull'antibraccio è normale in ambedue i lati: limitata è l'estensione della mano tanto a destra che a sinistra. I movimenti dei piccoli muscoli della mano, come l'adduzione e l'abduzione, o l'opposizione delle varie dita fra loro, sono normali.

Arti inferiori. — Per il loro sviluppo fanno contrasto con la riduzione assai manifesta degli arti superiori; anzi si vedono bene appariscenti i glutei, i gemelli ed il muscolo quadricipite femorale. La palpazione di queste masse muscolari le rivela assai molleggianti; facendole contrarre attivamente dall'infermo, non si sente l'indurimento prodotto dal muscolo in contrazione. I muscoli dei piedi sono invece nettamente ipotrofici e assai ridotti, specialmente quelli del lato esterno e del lato estensorio. I piedi sono cascanti in posizione equino-varo, specialmente quello del lato destro. La flessione delle cosce sul bacino e delle gambe sulle cosce è normale. Movimenti passivi: sono possibili tutti, meno, in parte, quelli di abduzione del piede, che danno alla mano un senso di resistenza e rimangono costantemente, come si è detto, in posizione equina. Movimenti attivi: quelli di flessione delle cosce sul bacino sono completamente normali. Pressochè normali i movimenti di rotazione, alquanto limitati quelli di abduzione ed adduzione. La flessione e l'estensione delle gambe sulle cosce sono nette, ma se all'infermo le si fanno ripetere due o tre volte, diventano incerte e finiscono per esaurirsi. I movimenti di flessione dorsale (estensione) del piede sono possibili, ma meno completi della flessione plantare (vera flessione). I movimenti di abduzione aboliti; conservati quelli di adduzione.

I muscoli grandi e piccoli pettorali sono assai atrofici. Atrofici i muscoli sopra- e sottoscapolari: bene sviluppati i sottoscapolari. Gli angoli delle scapole non sono allontanati dal tronco: non esistono le cosiddette scapole alate. Tutti i muscoli lombo-sacrali di destra presentano un volume un po' maggiore dei corrispondenti muscoli di sinistra, ove l'atrofia è assai manifesta. Che i muscoli lombari inferiori di sinistra siano in parte relativamente conservati è dimostrato dalla leggiera insellatura che l'infermo presenta

nella stazione eretta e più manifestamente nella sua metà sinistra. Alla palpazione non si nota diminuzione del tono muscolare dei muscoli posteriori del tronco. L'infermo passa il suo tempo sempre coricato, o nella posizione supina, o nei decubiti laterali, od anche seduto sul letto. Qualche volta però riesce a mantenersi nella stazione eretta, a camminare per breve tempo, ma presto sopravviene la stanchezza e cade. Gli è possibile la stazione eretta soltanto a condizione di mantenere assai divaricati i piedi, e l'incasso gli è possibile a piccolissimi passi, barcollando, e senza appoggiare completamente il tallone, specialmente il destro. Dal decubito supino a porsi nella stazione seduta riesce piuttosto facilmente, giovandosi degli arti superiori. Invece, per passare dalla posizione bocconi alla posizione seduta deve giovarsi di vari artifici. Dapprima, ponendosi ginocchioni e strisciando col petto e con la faccia sul letto, spinge indietro con qualche sforzo la parte inferiore del tronco; quindi si punta con le mani e con le braccia, e, alternativamente movendole, arriva ad un punto in cui si erige di colpo (specialmente per opera dei muscoli sacro-lombari di destra) ed acquista la posizione seduta. Non riesce da solo a porsi dalla seduta alla posizione eretta. I riflessi rotulei sono aboliti; non si provocano i riflessi profondi dell'arto superiore: normali i riflessi addominale, epigastrico, cremasterico; le pupille dilatate, reagiscono così alla luce come all'accomodazione. Normale il riflesso faringeo.

Sensi specifici. — L'apparecchio di protezione dell'occhio, normale così a destra che a sinistra: Visus = 1 per ambo gli occhi. Non si notano disturbi nella percezione dei colori più facili. Udito, gusto, odorato, normali.

Esame elettrico. — Con corrente faradica e galvanica il nervo ulnare risponde più prontamente e con corrente meno intensa che non i muscoli degli arti superiori. È mantenuta la formula normale delle contrazioni tanto per i nervi che per i muscoli. Tanto con la corrente faradica quanto con la galvanica i nervi degli arti inferiori rispondono prontamente e secondo la legge normale: i muscoli dei polpacci e della regione anteriore delle cosce rispondono solo a correnti faradiche e galvaniche intense e con contrazioni pigre.

Esame psichico. — Fanciullo assai tranquillo, mite, di aspetto indifferente. Interrogato, risponde tardi, ma correttamente; il patrimonio delle sue idee, anche avuto riguardo alla sua età, è alquanto ristretto. Conosce l'importanza del denaro e ringrazia quando gli si regala una moneta perchè possa comprarsi il dolce o la frutta.

Il 12 aprile 1896 si escide un brano di muscolo (per la lunghezza di 1 centimetro o 1 centimetro e mezzo) dai gastrocnemi di destra, previa cloroformizzazione. Il muscolo, messo allo scoperto dopo il taglio dei tessuti più superficiali, si mostra più pallido del tessuto muscolare normale. Lo strato sottocutaneo che lo ricopre è spesso e si presenta fornito di abbondante grasso. Fatta l'escisione, si pone in alcool il pezzettino di muscolo asportato. Si sutura e si medica secondo le regole antisettiche.

Reperto microscopico. — Evidente e notevole aumento del grasso, il quale dissocia il muscolo in piccoli fascetti, alcuni formati di poche fibre. Le alterazioni istologiche delle fibre sono simili a quelle che si riscontrano nel preparato eseguito sulla parte di muscolo asportata dal tricipite brachiale di Sozzi (vedi poi). Vi si vedono fibre muscolari ridotte ad un sottile filamento nel quale pur si riconosce la striatura longitudinale; altre notevolmente aumentate di volume, poco colorate coll'ematossilina, spesso con contorni irregolari, qualche volta intersecate da vacuoli splendenti. È evidente l'aumento dei nuclei del sarcolemma, specialmente in quei fascetti in cui prevalgono le fibre atrofiche.

Osservazione II. — Mambri Cesare. È un fanciullo di 12 anni, la cui storia ci è quasi sconosciuta. Figlio d'ignoti, fu raccolto nel Brefotrofio provinciale di Roma, e di qui passò, lo scorso dicembre, al Manicomio.

Esame obbiettivo. — Sviluppo scheletrico alquanto irregolare per leggiero incurvamento cifotico della colonna vertebrale nella regione del dorso e per lordosi nella

regione lombare. Cranio piccolo, plagio-cefalico, con volta appiattita, capelli corti castagnoscuri, pelle scura anch'essa, pannicolo adiposo scarso.

Normali i movimenti dei muscoli oculari e della lingua. Leggera deficienza nei facciali.

Arti superiori. — Le masse muscolari degli arti superiori sono considerevolmente ridotte di volume. I movimenti attivi e passivi sono tutti possibili e normali.

Arti inferiori. — Le masse muscolari delle cosce sono assai flaccide: sono invece molto sviluppati i polpacci, che alla palpazione si avvertono abbastanza duri, specialmente quello di destra. I movimenti passivi dei vari segmenti degli arti inferiori sono possibili *in toto* e non oppongono resistenza alcuna.

I movimenti attivi di flessione della coscia sul bacino sono completi. Invece i movimenti di estensione delle cosce sul bacino sono alterati e si compiono solo con successivi movimenti di flessione della gamba sulle cosce. I movimenti di estensione e di flessione della gamba sulla coscia non si eseguono che assai limitatamente: così pure limitati sono i movimenti di estensione e di flessione del piede sulla gamba. Impossibile l'elevazione dell'arto inferiore tenuto esteso. L'infermo riesce, stando in posizione orizzontale supina, a sollevarsi sul letto in modo da porre il tronco ad angolo retto sugli arti inferiori. Però questo movimento viene eseguito con grande lentezza e sforzo. L'infermo si regge abbastanza bene sopra i due piedi riuniti. Impossibile è la stazione su d'un solo piede. Cammina oscillando col tronco e compiendo con la gamba movimenti di flessione superiori al bisogno. Facendolo sollevare dalla sedia sulla quale è seduto, egli appunta la mano sulla sedia stessa, ed estendendo tutto l'arto superiore, fa leva sul medesimo per potersi alzare. Mettendo l'infermo lungo sul suolo, si alza in modo caratteristico. Si rivolge prima bocconi, punta poi le estremità dei piedi in terra, si pone in ginocchio, puntando le mani sul suolo; in seguito avvicina pian piano le mani dove sono fermi i piedi e le appoggia successivamente, dopo estesi i ginocchi, sulle gambe e sulle cosce, elevandosi gradatamente col tronco.

Riflessi. Le pupille reagiscono bene così alla luce che all'accomodazione; i riflessi bicipitali, tricipitali e radiali mancano. Stimolando il tendine del quadricipite estensore, si ottiene talvolta una debolissima reazione di questo muscolo, senza però alcun movimento della gamba.

Defecazione e minzione normali.

La sensibilità tattile, termica, dolorifica, il senso muscolare e di spazio sono benissimo conservati. Gusto, olfatto, udito normali.

Esame elettrico. — Con intense correnti faradiche i muscoli del polpaccio e della regione interna delle cosce rispondono con contrazioni assai lente e prolungate. Con correnti galvaniche la formula normale delle contrazioni, sempre sperimentando sugli stessi muscoli, persiste: cioè chiusura di catodo maggiore di chiusura all'anodo, ma conviene usare correnti molto intense, perchè si abbia la prima contrazione di chiusura al catode.

Esame psichico. — Grave arresto di tutte le manifestazioni psichiche. L'infermo ha limitata conoscenza del luogo dove si trova. Distingue Bauco (la sua patria) da Roma e niente altro. Qualunque capacità di calcolo manca. Alle domande più semplici risponde: *non lo so*; oppure: *sì, niente*. Nulla lo commuove, apatico, indifferente a tutto. Nella notte emette l'orina in letto. Durante la sua degenza nell'asilo l'infermo è stato sempre relativamente bene. Docile, ubbidiente, si trovava bene nel reparto. A poco a poco ha preso confidenza con i malati e con gl'infermieri; è divenuto fastidioso, tira gli abiti ai vicini, getta loro sassi addosso.

OSSERVAZIONE III. — Sozzi Francesco. Fanciullo di dieci anni. I genitori, due fratelli e tre sorelle godono buona salute. L'infermo non sa dare ragguagli precisi sopra eventuali malattie infantili. In tenera età pare abbia sofferto di convulsioni eclamptiche. A sei anni fu colpito dalla rosolia. Riguardo allo strabismo convergente bilaterale, del

quale ora è affetto, egli ne attribuisce l'origine all'eclampsia. Circa tre anni fa cominciò ad avvertire un indebolimento di forze e da circa due anni si è accorto che i polpacci delle gambe si andavano ingrossando ed indurendo. Non fu mai curato; solo al principio del 1896 è stato accolto a Santo Spirito (reparto del dott. BONDI).

Esame obbiettivo (fig. 1). — Cranio di forma sensibilmente irregolare, fronte ristretta e bassa; i globi oculari, specialmente quello di sinistra, convergenti. Orecchie simmetriche, naso tendente al camuso, diastemi multipli nel mascellare superiore.

Tutti i movimenti dei globi oculari tanto nella esplorazione mono- che binoculare sono possibili, eccezione fatta della divergenza esterna: la rotazione all'esterno è incompleta, specialmente a destra. Nulla a carico del facciale, così superiore che inferiore; movimenti del capo sono tutti possibili e normali.

Arti superiori. — Le masse muscolari degli arti superiori sono assai flaccide, pochissimo sviluppate, avuto riguardo all'età dell'infermo, e contrastano grandemente con l'apparente enorme sviluppo degli arti inferiori. Un lievissimo tremore vibratorio anima le mani protese; scarsissima la forza muscolare. I movimenti attivi e passivi sono tutti possibili.

I muscoli della cassa toracica non presentano anomalie nei loro movimenti. Stando l'infermo in posizione orizzontale sul letto, egli riesce con difficoltà ad erigere il tronco.

Arti inferiori. — In essi, quando l'infermo è a letto, non si riscontrano anomalie di posizione. Le parti molli di ambedue le cosce appaiono d'ambo i lati assai sviluppate: tastando le parti stesse si ha l'impressione come fossero costituite d'un tessuto pastoso, specialmente nella faccia posteriore delle medesime. Nelle gambe risalta lo sviluppo considerevole dei polpacci e delle

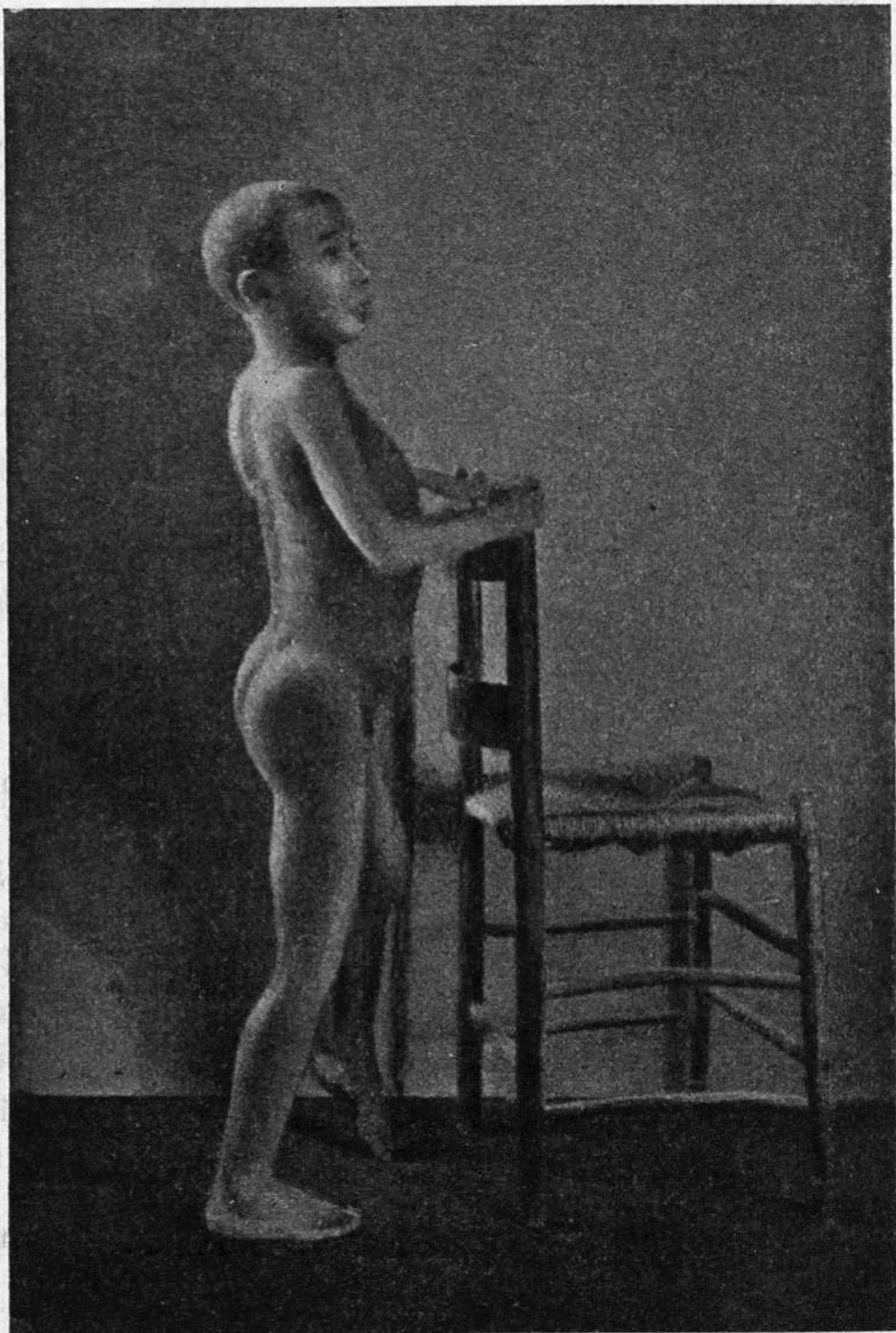


Fig. 1.

parti molli della regione antero-esterna. I movimenti passivi dei vari segmenti degli arti inferiori sono completi e possibili. Non s'incontra una resistenza maggiore dell'ordinario, eccezione fatta dell'estensione delle cosce sul bacino, la quale oppone una certa resistenza. L'elevazione *in toto* degli arti inferiori estesi non è possibile. La flessione e l'estensione delle gambe sul bacino si effettuano, nei movimenti attivi, con molta lentezza. Limitatissimi però, d'ambo i lati, e specie a sinistra, i movimenti di estensione, e più ancora di flessione della gamba sulla coscia; limitati i movimenti di flessione e di estensione del piede. I tentativi per sollevarsi in piedi, anche quando egli lo tenti con l'espedito di far leva con gli arti superiori, non riescono allo scopo. Per raggiungere il quale l'infermo si mette col dorso in alto e col torace in basso, poi fa leva con gli arti superiori estesi e con questo riesce

a sollevare il tronco. Il secondo periodo, quando cioè dovrebbe sollevarsi puntando i piedi ed estendendo forzatamente le gambe, non gli riesce, e così finisce per ricadere bocconi a terra. L'infermo riesce con molta difficoltà a camminare da solo; eseguisce pochi passi, divaricando notevolmente gli arti inferiori e guardando il suolo. Dopo tre o quattro passi le gambe si flettono e cade a terra; anche la stazione su due piedi, appoggiando il tronco ad un oggetto, riesce impossibile.

Aboliti tutti i riflessi tendinei negli arti superiori e inferiori, aboliti gli addominali, appena visibile l'epigastrico di destra, esistono i cremasterici e i plantari. L'iride reagisce alla luce ed all'accomodazione.

Sensibilità: tattile, termica, dolorifica, ben conservate: ben conservato il senso muscolare e di posizione delle membra.

Esame elettrico. — Mentre con la corrente galvanica sul nervo ulnare sono sufficienti 20 elementi per ottenere la contrazione, sul nervo peroniero occorrono 30 elementi per ottenere deboli e pigre contrazioni dei muscoli del polpaccio e dei peronieri. Però $CCK > CCA$. Lo stesso si osserva nel nervo crurale.

Nessun disturbo a carico della vescica e del retto.

Esame psichico. — L'infermo presenta una evidente diminuzione di tutte le facoltà mentali: poco lo tocca l'affetto pei suoi genitori, la cui lontananza non lo rattrista; sembra che nulla lo preoccupi e di nulla s'interessi. Sul suo viso, che somiglia ad una maschera, non una manifestazione di dolore o gioia.

L'infermo ha una nozione assai elementare del tempo; sa di avere 10 anni, ma non sa di quanti mesi consti l'anno e di quante stagioni. Crede di essere in settembre invece che in maggio. La capacità di calcolo si riduce a fare qualche somma, purchè questa non sorpassi le 20 o 30 unità. Percepisce con molta lentezza poche domande elementarissime, sicchè le risposte arrivano assai tarde.

Previa cloroformizzazione, si asporta un pezzettino di muscolo dal tricipite brachiale, il giorno 12 aprile.

Si procede nello stesso modo adoperato per Ernesto De Cristoforis (osservazione I). Fatto il taglio della pelle e del tessuto sottocutaneo, si raggiunge il muscolo, che si presenta di colorito normale, manifestamente ridotto di volume.

Asportato il lembo muscolare, si sutura e si medica.

Reperto microscopico. — Sezioni trasverse: Si nota un leggiero aumento del connettivo perifascicolare ed anche del connettivo intrafascicolare: di più si nota una differenza molto notevole nel diametro delle sezioni trasverse delle fibre muscolari: alcune sono molto sottili, altre grossissime. Alcune fibre, specialmente delle più grosse, si colorano poco con l'ematossilina e presentano un aspetto più omogeneo e più splendente delle altre. In quali le sezioni trasverse delle fibrille sono nettamente visibili, anzi le fibrille stesse appaiono fino ad un certo punto dissociate fra loro; in quali invece la struttura fibrillare non è riconoscibile.

Nelle sezioni longitudinali è evidente l'aumento dei nuclei del sarcolemma. La striatura longitudinale è in generale più netta che non la trasversale: non pare che vi sia un aumento notevole apprezzabile del grasso intorno ai fascetti muscolari.

Osservazione IV. — De Paolis Maddalena. Di dodici anni, nativa di Roma. Il padre ha contratto ulceri di natura sifilitica 17 anni fa. La madre morì, or sono due anni, di tubercolosi. In 11 anni di matrimonio i genitori ebbero 8 figli; 6 vivi (di questi 4 a coppia), un aborto a 2 mesi e mezzo e un nato morto. I quattro gemelli sono morti, i primi due all'età di circa 22 mesi ed i secondi due all'età di 11 mesi, tutti per eclampsia. Delle due figlie viventi, una ha 7 anni e sembra goda buona salute; l'altra è l'inferma, oggetto della presente storia. Quest'ultima è nata a 7 mesi; ebbe l'oftalmia dei neonati, che dopo 6 mesi guarì. Non ha mai avuto eruzioni cutanee. Ha cominciato a camminare a 18 mesi, ma la deambulazione è stata sempre un po' fiacca fino a 3 anni. Ha

subito attacchi di eclampsia che si sono ripetuti 3 o 4 volte nello spazio di pochi mesi (5 o 6). In seguito a questi attacchi rimase indebolita. Dopo i 3 anni l'indebolimento è man mano cresciuto. All'età di 7 anni circa, la paziente fu colpita da una malattia acuta febbrile che durò un paio di settimane e che lasciò l'inferma molto denutrita. All'ingresso all'ospedale mostrava movimenti coreici, dei quali il padre non si era mai accorto. Questi movimenti si osservavano nelle mani, nei piedi e nella faccia: erano poco estesi, lenti e non frequenti. Più vivi erano nelle mani e nella faccia, la quale spesso si atteggiava ad un sorriso o ad una smorfia: la volontà poteva frenarli, ma non completamente, ed ogni leggiera emozione li rendeva più vivi. Da qualche anno sono scomparsi. Le mani protese non presentano traccia di tremori. Da 3 anni circa la fanciulla non cammina più, e da quando è obbligata a stare in letto si è andata man mano ingrassando.

Esame obbiettivo. — Sviluppo scheletrico regolare. Il tronco mostrasi deviato verso sinistra. L'inferma (fig. 2) giace abbandonata sui guanciali, inclinata verso un lato, con le gambe alquanto flesse sulle cosce e queste sul bacino: non riesce a girarsi, e per mutare posizione ha bisogno dell'aiuto di un'infermiera. A prima vista ci colpiscono l'apparente floridezza del suo volto, gli occhi ampi ed il volume considerevole dei capelli. I denti mostrano diastemi e frastagliature nel margine libero dentario. I lobuli dell'orecchio sono notevolmente allungati ed ispessiti. I muscoli della faccia sono flaccidi e ricoperti di abbondante tessuto sottocutaneo piuttosto lasso. Ben marcate le "fossette miopatiche", agli angoli della bocca, lungo il solco naso-labiale; si fanno molto più distinte nel sorriso. Le labbra, specie l'inferiore, sono sporgenti, ed i loro movimenti sono limitati. Invitata l'inferma a corrugare le ciglia, vi riesce



Fig. 2.

in parte; le palpebre superiori compiono i movimenti con lentezza. La mobilità dei bulbi oculari in alto e in basso è normale; incompleta e lenta nei movimenti di lateralità. L'elevazione del labbro superiore risulta imperfetta, le commessure nel riso vengono stirate orizzontalmente ed il labbro superiore si solleva di poco. Negli esercizi cui sottoponiamo l'inferma per ricercare questi movimenti, essa si stanca facilmente. Le mascelle si contraggono debolmente, non riescono a compiere sforzi di qualche entità.

I movimenti della lingua sono tutti normali. Non vi ha ipertrofia degli sternocleido-mastoidei, nè degli altri muscoli del collo. Le linee fisiologiche sono molto marcate. I movimenti di estensione, flessione e lateralità del collo sono normali.

Le masse muscolari degli arti superiori, ricoperte da spesso e abbondante tessuto cellulare, presentano una consistenza diminuita, tanto che con difficoltà si giunge a differenziarle da quest'ultimo. Alla cintura scapolare notansi ingrossati in volume il deltoide, il grande e piccolo pettorale, il sopraspinoso e sottospinoso, il trapezio ed anche il sottoscapolare. Gli altri muscoli del braccio e dell'avambraccio presentano un grado elevato di flaccidezza. La forza muscolare in ambedue le braccia è molto diminuita. L'inferma si stanca con facilità; se imprende a lavorare la calza, dopo breve tempo, il lavoro le cade di mano. Può reggere solo per poco tempo pesi che non oltrepassino i 200 grammi. Nel movimento d'innalzamento dell'arto la scapola non si addossa alle costole, nè si spinge verso la doccia vertebrale del lato corrispondente, ma resta immobile, con l'angolo inferiore rivolto all'esterno. |

Movimenti passivi degli arti superiori: sono possibili tutti e si compiono con estrema facilità. Movimenti attivi: l'inferma, invitata a portare l'avambraccio sul braccio, compie il movimento con estrema lentezza ed il pugno serrato non riesce a toccare la spalla. La mano non riesce a posarsi sul capo: questo movimento viene compiuto dall'inferma solo quando le si permetta d'appoggiare la mano alla faccia e di aiutarsi a poco a poco con le dita. Le mani che, stando l'inferma seduta sul letto, cadono insieme con le braccia abbandonate lungo il tronco, riescono dopo lunghi sforzi e con parecchi artifici a disporsi in croce sul petto. Il movimento di abduzione ad angolo retto dell'intero arto, così a destra che a sinistra, è impossibile a compiersi. I movimenti di elevazione delle spalle sono lenti e ridotti. I movimenti di supinazione e di pronazione dell'antibraccio sono perfetti; così pure quelli dell'articolazione radio-carpica e quelli di opposizione del pollice alle altre dita.

All'esame della cintura pelvica i glutei si mostrano ingrossati, ma flaccidi. Le masse muscolari delle cosce e del bacino sono pur esse ipertrofiche, però uniformemente, e presentano una consistenza molle meno spiccata nei muscoli flessori. Lo stesso dicasi dei muscoli della sura, i quali però risaltano per un aumento maggiore nella parte posteriore. Le gambe sono leggermente flesse sulle cosce e queste sul bacino. Nell'arto di destra, come in quello di sinistra, riscontrasi ginocchio valgo, più accentuato a destra. I piedi si mostrano in posizione equino-vara (anche qui più accentuata a destra). I movimenti passivi di flessione delle cosce sul bacino e delle gambe sulle cosce sono tutti possibili. Non si riesce a condurre in completa estensione le gambe con le cosce, e le manovre che facciamo per raggiungere lo scopo sono dolorose: i movimenti in corrispondenza dell'articolazione tibio-tarsica sono quasi completamente aboliti. Se si cerca di portare il piede in flessione dorsale (estensione) si prova una grande resistenza, per cui ci riesce impossibile: l'adduzione e l'abduzione sono limitatissime. I movimenti sull'articolazione coxo-femorale sono possibili tutti. Tutti i movimenti attivi dei piedi sono presso che aboliti. Solo col piede destro l'inferma riesce a compiere qualche movimento, consistente in special modo nell'estensione delle quattro dita ed in grado leggiero dell'alluce. L'inferma è costretta a rimanere costantemente in letto: benchè coricata su tre cuscini, per mettersi seduta è costretta a puntellarsi prima coi gomiti, poi con le mani; vi riesce abbandonandosi or su un lato, or su l'altro gradatamente e dopo vari sforzi. Dalla posizione supina solo il tronco riesce a voltarsi in parte sul fianco destro o sinistro. Le è impossibile prendere la posizione completa laterale e molto meno la posizione bocconi.

Riflessi: i rotulei sono aboliti; non si provocano i riflessi profondi degli arti superiori. I cutanei si mantengono normali, anzi l'addominale appare alquanto esagerato. Riflesso pupillare normale tanto alla luce che all'accomodazione.

Normale la defecazione e la minzione: la prima però si compie ad intervalli di 2 o 3 giorni. Sensibilità tattile, termica, dolorifica: normale; la pressione sui tronchi nervosi non riesce dolorosa. Sensi specifici: udito, gusto, odorato, normali.

Esame elettrico. — Tanto con la corrente faradica quanto con la corrente galvanica i nervi rispondono prontamente e secondo la legge normale. Il nervo ulnare però risponde

prima e con corrente meno intensa del nervo peroniero. L'eccitabilità elettro-faradica è diminuita in genere nei muscoli. Nei più deboli è abolita anche adoprando forti correnti; così è abolita nei muscoli della regione anteriore della gamba, nei cucullari; debolissima è nel gran pettorale. Di tutti i muscoli esaminati, i gastrocnemi rispondono meglio all'eccitamento elettro-faradico. I muscoli del braccio e dell'avambraccio meglio di quelli della coscia: il quadricipite femorale si contrae debolmente sotto una forte corrente faradica. In nessun muscolo vi è reazione degenerativa.

Esame psichico. — L'inferma è di carattere allegro. È calma, rassegnata al male che da parecchi anni la tormenta. Sa leggere e scrivere correttamente e mette a profitto delle altre degenti questa sua qualità, sia scrivendo qualche letterina, sia insegnando le cose più elementari. È blesa per la *r* e per la *s*. L'inferma è stata accolta nell'ospedale di San Giovanni, in sala Margherita, nel reparto del dott. ARCANGELI. Devo alla cortesia dell'egregio primario le notizie seguenti:

“ Il 30 aprile (95) fu esciso un piccolo pezzo di muscolo dal quadricipite femorale destro, previa cloroformizzazione. Il muscolo ad occhio nudo appare assai atrofico, infiltrato di grasso; lo strato grassoso sottocutaneo molto spesso.

Reperto microscopico (prof. BIGNAMI). — *Sezioni trasverse del muscolo.* — I fascetti muscolari sono dissociati ed allontanati tra di loro da un notevolissimo aumento del connettivo interstiziale; i singoli fascetti sono circondati da una guaina di tessuto connettivo fibrillare rappresentante il perimisio fortemente inspessito, più da una notevolissima quantità di tessuto grasso. L'aumento del connettivo si nota non soltanto intorno a ciascun fascetto, ma dentro di questo intorno a ciascuna fibra: tanto che le fibre sono dissociate, allontanate da questa neoformazione connettivale, ricca di nuclei ovali o fusati. All'esame delle fibre muscolari ciò che colpisce innanzi tutto è l'enorme variabilità nel diametro delle fibre: accanto a fibre piccolissime se ne vedono altre di volume molto più grande. Tale variabilità si trova nei limiti comunemente descritti dagli autori (OPPENHEIM, ERB, ecc.). Inoltre si nota che alcune fibre prendono più fortemente il colore, altre restano più pallide. La maggior parte delle fibre, molto sottili (fibre atrofiche), si colora debolmente: le fibre ipertrofiche invece si colorano in generale fortemente. Il fatto però non è costante. Vi sono fibre sottili che si colorano fortemente, e viceversa.

Sezioni longitudinali del muscolo. — In queste è evidente l'aumento dei nuclei del sarcolemma, che già del resto si poteva apprezzare nelle sezioni trasversali: quest'aumento del numero dei nuclei è notevole soprattutto nelle fibre atrofiche. Nei gradi estremi dell'atrofia, come residuo della fibra muscolare, non si vede che il sarcolemma riempito di poca sostanza granulosa e ricchissimo di nuclei. Nei gradi meno avanzati di atrofia non soltanto si nota l'aumento dei nuclei, ma anche una disposizione irregolare degli stessi. In molte fibre si notano dei vacuoli e delle fessure generalmente disposte in senso trasversale; in molte altre si nota la scomparsa delle striature trasversali. Invece la striatura longitudinale generalmente è manifesta. Oltre a queste vi sono evidenti alterazioni dei vasi, i quali mostrano la loro parete inspessita fortemente e infiltrata di nuclei. I vasi alterati sono così quelli perifascicolari come quelli intrafascicolari. „

OSSERVAZIONE V. — Allegrucci Francesco. Giovanetto di anni 15. Il padre e la madre sono morti di malattia che l'infermo non sa precisare. Ha una sorella che gode buona salute. L'infermo fino ad otto anni non poté camminare, nè poté sostenere dei pesi, benchè piccoli, con le mani; poi, a poco a poco, cominciò a fare dei passi, ma non arrivò mai a poter correre, e cadendo a terra non poteva rialzarsi. La forza muscolare degli arti superiori rimase però sempre debolissima; così egli si condusse fino a 12 anni, epoca in cui, dopo una caduta, non solo non poté più rialzarsi, ma gli fu impossibile in seguito il muoversi. Da circa 5 anni si è accorto che le masse muscolari degli arti inferiori (specie delle cosce e dei polpacci) sono andate ingrossando gradatamente. Dall'epoca della caduta è rimasto quasi sempre in letto, non ha sofferto mai dolori, ma ha

notato una diminuzione progressiva della forza muscolare in tutti gli arti, di modo che ora riesce appena a sollevare gli arti inferiori e superiori.

Esame obbiettivo (fig. 3). — L'infermo presenta il cranio sensibilmente asimmetrico, essendo la bozza parietale sinistra più sporgente della destra. Fronte bassa stretta, naso tendente al camuso. Insufficiente la divergenza dei muscoli oculari, tanto nella visione mono- che binoculare. I movimenti del facciale inferiore sono limitatissimi, sebbene sia molto difficile discriminare quanto vi contribuisca la poca volontà da parte dell'infermo. La lingua protrusa è costantemente deviata a sinistra: però è capace di eseguire ogni

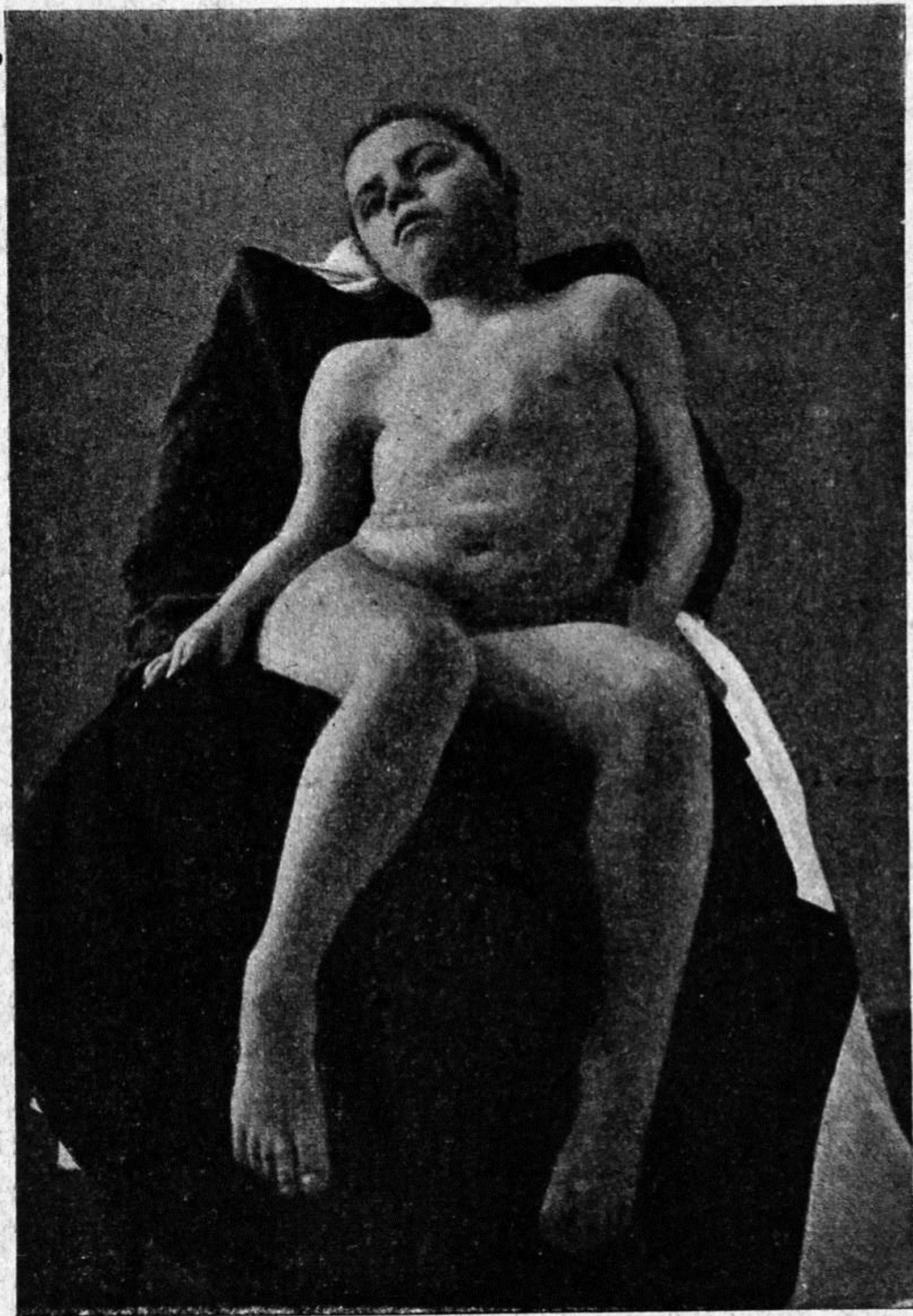


Fig. 3.

movimento. Il capo è abitualmente inclinato a destra, tanto da toccare con la gota corrispondente l'omero. I movimenti di estensione e di flessione del capo sono completi, però sempre col capo inclinato a destra. L'infermo riesce ad inclinare il capo a sinistra per un'estensione assai limitata. Lo sterno presenta un visibile sollevamento in corrispondenza dell'articolazione tra il corpo e l'appendice ensiforme. La colonna vertebrale presenta una notevole deviazione della sua curva in tutta la sua lunghezza, in quanto che la porzione cervicale forma un arco concavo verso destra, rimanendo però sensibilmente lungo la linea mediana del corpo; nella regione dorso-lombare piega sempre più verso destra.

Arti superiori. — I muscoli della cintura scapolare si presentano ingrossati di volume, più specialmente il deltoide e sopra- e sottospinoso, il cuculare, il grande e piccolo rotondo, il tricipite brachiale, meno il bicipite, il grande e piccolo

pettorale; il tricipite ci appare, se non diminuito, di grossezza naturale. Aumentati in volume, ma in grado leggero, i muscoli dell'avambraccio; quasi normali quelli della mano. Tastando tutti questi muscoli non si nota una grande resistenza, anzi difficilmente riusciamo a limitarne i contorni, confondendosi la loro consistenza con quella del tessuto lasso sottocutaneo. Movimenti passivi: i movimenti passivi degli arti superiori sono tutti possibili, eccetto quelli di estensione completa dell'antibraccio sul braccio, che non si ottiene mai completamente. A sinistra la circonduzione del braccio riesce alquanto dolorosa. I movimenti attivi sono quasi completamente impossibili: limitati di molto quelli di estensione dell'antibraccio sul braccio, meglio conservati, ma non completamente, quelli del corpo, e soprattutto quelli delle dita.

Arti inferiori. — Le cosce presentano, specie la destra, un enorme aumento di volume, formato a spese delle parti molli, più della regione posteriore che di quelle della regione

anteriore. Così pure l'aumento di volume delle gambe è formato principalmente dai polpacci. L'infermo tiene abitualmente gli arti inferiori in semiflessione, cioè le cosce sul bacino, le gambe sulle cosce: i piedi sono in iperestensione. Inoltre, mentre la coscia destra è alquanto addotta, quella di sinistra è abdotta. I movimenti passivi delle cosce, delle gambe e dei piedi si possono effettuare entro un'orbita assai limitata, oltrepassata la quale l'infermo accusa vivi dolori nelle articolazioni corrispondenti. Quasi nello stesso grado sono limitati i movimenti attivi dei vari segmenti, però in grado maggiore a sinistra che a destra. Nulla a carico della minzione e defecazione.

Aboliti completamente tutti i riflessi tendinei: il cremasterico esiste solo a destra. Pupille piuttosto disuguali ed ampie, destra > sinistra. Esiste reazione iridea alla luce, più pronta però a sinistra che a destra.

Tastando le parti molli delle cosce e delle gambe si riceve l'impressione di un tessuto pastoso resistente al tatto, ma più a destra che a sinistra. Dicasi lo stesso per le parti molli del braccio e dell'antibraccio. I tentativi diretti allo scopo di piegare il capo a sinistra riescono vani. Sensibilità: normale la dolorifica, la tattile e la termica; ben conservato il senso muscolare.

Sensi specifici: normali. Solo il gusto non si può assaggiare, perchè l'infermo vi si rifiuta. Visus normale. Non è facile stabilire se vi siano disturbi a carico della secrezione sebacea e disturbi vasomotori. Le estremità si presentano fredde: polso frequente e regolare.

Stato psichico. — L'infermo presenta una eccessiva ipermotività ed una facile irritabilità del carattere. Qualunque tentativo che lo disturbi dalla sua inerzia lo mette di cattivo umore. L'applicargli uno spillo dalla parte della testa suscita gravi timori. Così pure con difficoltà si riesce a fargli odorare sostanze odorifere, quantunque grate.

La percezione di domande elementari è rapida, laddove bisogna impiegare molta difficoltà per far percepire all'infermo domande che si aggirano intorno a soggetti pei quali è necessario un conato di astrazione. Sono futili le domande che talvolta egli dirige, degne appena di un fanciullo di 5 o 6 anni. La memoria di fatti recenti e lontani è ben conservata. La vita affettiva quasi del tutto spenta: ha poco desiderio di rivedere gli unici congiunti che gli restano (lo zio e la sorella). È bleso per la *r* e per la *s*.

[Non ho creduto opportuno asportare a questo malato una particella di muscolo, per le gravi condizioni in cui si trova. Non sempre infatti questo mezzo di ricerche andò esente da pericoli: ricordo che una signora ungherese (Lacara-Tulbure) facendo uguali studi, otto giorni dopo l'asportazione del lembo muscolare, perdè il malato per erisipela flemmonosa] (1).

24 maggio. — Durante la sua degenza nell'ospedale l'infermo non presentò fatti degni di nota. La debolezza muscolare però andò sempre gradatamente crescendo; non così l'apparente ipertrofia delle masse muscolari, le quali rimasero generalmente a quello stato di ingrossamento che avevano dapprima acquistato: solo in qualche gruppo di muscoli, dove dapprima erasi notato un indurimento, la consistenza tendeva a divenire sempre più molle-pastosa.

Nel 13-14 maggio 1896 il fanciullo ebbe diarrea abbondante e frequente. Questa durò un paio di giorni, accompagnata da elevazioni febbrili che non sorpassarono i 38 gradi. Cessata la diarrea e con essa la febbre, il fanciullo si lamentò di forti dolori di capo. Intanto la debolezza generale aumentò in grado massimo, la respirazione si fece sempre più difficoltosa, la coscienza si mantenne però abbastanza intera. Rifiutò assolutamente qualunque alimento e qualsiasi medicinale e morì il 23 maggio senza sintomi speciali.

Necropsia (2). — Le cosce sono in flessione sul tronco, le gambe sulle cosce,

(1) Revue de médecine (1894).

(2) Ringrazio i signori dott. E. BONDI, primario di Santo Spirito, e dott. MARCHESI, assistente, i quali con isquisita cortesia mi permisero di rendere di pubblica ragione il risultato dell'autopsia del cadavere.

i piedi in iperestensione ed in posizione equino-vara. Ambidue gli arti inoltre si presentano abdotti dal bacino. Cercando di rimuoverli dalla loro posizione, non si riesce. Queste contratture corrispondono alla posizione acquistata dagli arti in vita e descritta nell'esame obbiettivo.

Procedendo alla dissezione del tegumento esterno si nota un'abbondanza straordinaria di grasso nel tessuto sottocutaneo e in tutti i punti del corpo, con prevalenza però sulla parte anteriore del tronco, sulle cosce, sulle spalle.

Nel cervello nulla di anormale rispetto alla sua morfologia. Ricercato il peso (quando, per l'esame delle cavità interne, il liquido cefalo-rachidiano, che era in quantità normale, era scolato) lo si riscontra di gm. 1442!

Esame degli organi interni. — *Faringe, laringe, trachea, bronchi, polmoni, stomaco* si rinvencono in condizioni normali. *Cuore* di volume normale, di colorito pallido, con manifesto deposito di grasso sottopericardico; cavità interne, normali. *Diaframma* leggermente pallido, ma non degenerato. *Fegato* normale, però alquanto untuoso al tatto. *Milza, pancreas*, normali. *Intestino tenue* in condizioni normali. *Colon*, normale nella sua parte ascendente, trasversa, e nella prima porzione discendente: dal principio del sigma colico all'apertura anale si rinviene una endocolite ulcerosa piuttosto diffusa e grave. Nei *reni*, esaminati a fresco, la sostanza midollare, bene colorata, si differenzia facilmente dalla corticale, assai pallida. Vi si nota una infiltrazione grassa manifestissima, infiltrazione che ha colpito la parte corticale, ed in questa più specialmente i tubuli contorti; mentre i tubuli retti ed i glomeruli sono abbastanza bene risparmiati e visibili. *Ureteri, vescica, prostata, organi genitali*, ecc., in condizioni normali. Nulla a carico dei tronchi nervosi, delle tuniche dei grandi e piccoli vasi arteriosi e venosi, delle glandole e del sistema linfatico in genere.

Esame dell'apparecchio muscolare. — Alla dissezione dei muscoli colpiscono a prima vista il colorito profondamente alterato e l'evidente ipertrofia delle masse muscolari medesime. L'aponeurosi è dappertutto assai bene conservata. Allo sguardo di chi osserva è solo la forma, bene conservata, che resta a dimostrare la natura primitivamente muscolare del tessuto che si esamina.

Il colore dei muscoli è giallo pallido, ancor più sbiadito, ma più lucente e compatto del pannicolo adiposo sottocutaneo che si riscontra nell'addome di donne ben nutrite. Questo colorito non è uguale in tutti i muscoli, ma passa dall'uno all'altro, per lievissime variazioni, da un giallo pallido ad un giallo leggermente roseo. Sulla superficie di qualche muscolo si hanno isole, formate da strie disposte longitudinalmente, di un bel colore roseo, non raggruppate, ma distinte l'una dall'altra e perdentisi insensibilmente nel tessuto completamente degenerato.

Negli arti inferiori non si notano differenze degne di rilievo fra i muscoli omologhi dell'uno e dell'altro arto.

I muscoli della pianta del piede sono sufficientemente conservati (tanto il *flexor communis brevis digitorum*, quanto il *flexor brevis hallucis*, l'*abductor hallucis*, i *lumbrioides*; così pure l'*abductor digiti minimi*, il *flexor brevis digiti minimi*, gl'*interossei interni ed esterni*). Invece l'*extensor digitorum communis brevis* completamente atrofico e degenerato. Le masse muscolari della faccia anteriore della gamba (mm. *tibialis anticus*, *extensor hallucis longus*, *extensor digitorum communis longus*) hanno un colorito lievemente roseo. Completamente degenerati e di un colorito più pallido i muscoli *peroneus longus* e *peroneus brevis*. I *gastrocnemi*, a differenza del *soleus*, che è del tutto degenerato, mostrano un lievissimo riflesso rosa pallido. Tagliando trasversalmente questi muscoli si riscontra nel loro interno il colorito stesso che presentano all'esterno. Il *soleus*, nella superficie del taglio, non ci lascia scorgere che un ammasso denso grassoso; i gemelli invece, sebbene completamente gialli, conservano la disposizione a fasci longitudinali, propria del tessuto muscolare. Il *sartorius* si presenta di colorito roseo, qua e là percorso da strie decisamente gialle. Il *quadriceps extensor cruris* è completamente trasfor-

mato in grasso, e presenta una consistenza molle pastosa: delle sue diverse parti però il *vastus externus* è meno degenerato. Il muscolo *pettineus* trasformato del tutto in grasso; il *gracilis cruris* conserva un colorito roseo; gli *adductores* sono completamente degenerati. Al taglio trasversale si presentano come il *soleus*.

Dei flessori, il *biceps* è di colorito completamente giallo nella sua parte ventrale, mentre presenta un lieve colorito roseo, che ricorda lontanamente il tessuto muscolare, nel suo attacco alla fibula. Fatto un taglio trasversale del muscolo, in corrispondenza del punto di colorito roseo, si osserva che questo è dovuto a poche fibre conservate, esistenti alla superficie. Nello spessore del taglio il colorito è giallo, omogeneo. La morfologia macroscopica del tessuto è però conservata. Il *semitendinosus* e il *seminembranosus* completamente gialli. I *glutei* trasformati in masse di grasso compatto: nel loro interno la disposizione a fasci delle fibre è scomparsa. *Retti addominali* discretamente conservati, specie in confronto della degenerazione gravissima dei muscoli descritti. *Obliqui externi* ed *interni* anch'essi conservati, ma in grado minore. Il m. *psoas maior* e *minor* ingrossati, di colorito giallo, lievemente roseo. Il *serratus anticus maior* sufficientemente conservato, ma di colorito roseo assai pallido. Gli *intercostali interni* e gli *externi*, anche essi di colorito quasi normale ma molto pallido, sono discretamente conservati. A differenza dei muscoli fin qui esaminati, i quali tutti conservano la loro forma normale e sono ingrossati, il *pectoralis maior* è atrofico, e, nella sua parte centrale, sostituito completamente da una bolla di grasso. Il *pectoralis minor* quasi completamente atrofico e trasformato. Il *quadratus lumborum* del tutto degenerato. Non si ha tracce del *latissimus dorsi*. Può darsi che siasi trasformato tutto in massa grassosa e si confonda col tessuto adiposo sottocutaneo; ma può anche essere stato congenitamente assente (GOWERS), cosa non rara a riscontrarsi nelle distrofie muscolari. I muscoli lunghi del dorso (*sacro-lumbalis*; *longissimus dorsi*; *mm. elevatores costarum*, ecc.) sono di color rosa pallido ed evidentemente più conservati a destra che a sinistra. Sufficientemente conservati, ma ingrossati, gl' *infraspinati*, i *supraspinati*, i *subscapulares*; meno conservati i *teres maior et minor*. Negli arti superiori i muscoli dell'eminenza *tenar* ed *ipotenar* sono discretamente conservati, ma di colorito pallido. I muscoli *interossei*, di volume normale, di colorito roseo. Le masse muscolari della regione anteriore dell'avambraccio sono quasi completamente degenerate, i muscoli del lato estensore lo sono in grado minore. Nel braccio il *deltoides* presenta un volume normale, ma è quasi del tutto degenerato. Il *biceps brachii* assottigliato e di colorito giallo. Il *triceps* quasi normale per volume, ma identico per consistenza e colorito al bicipite. Nel collo i muscoli *sterno-cleido-mastoidei* sono atrofici e degenerati in grasso: l'atrofia è più evidente a sinistra. Così pure più a sinistra che a destra sono atrofici gli *scaleni*. Di colorito quasi normale e non aumentati di volume i muscoli della parete anteriore del collo (*sterno-hyoideus*, *sterno-thyreoideus*, *homohyoideus*, *biventer*, *genioglossus*, *hyoglossus*, ecc., ecc.). I muscoli posteriori del collo, come gli *splenii*, il *trapezius* ed i muscoli *lunghi* del collo e quelli *profondi*, sono atrofici. Atrofici sono pure i muscoli della faccia; anzi i superficiali si distinguono, solo dopo accurato esame, dal tessuto grassoso che li riveste. I *masseteres* e *buccinatores* invece sono di un colorito rosso pallido e bene conservati. I muscoli *depressores labiarum*, i *depressores anguli oris* sono meglio conservati degli altri. I muscoli *elevatores palpebrarum* si presentano normali. Normali per colorito e grassezza i muscoli che presiedono ai movimenti oculari, tranne l'*obliquus internus*, il quale dimostrasi evidentemente atrofico e pallido.

Mentre si procede nella necropsia, si escide un lembo muscolare dai *gemelli* e si mette in alcool. Similmente si asporta un segmento di *midollo spinale* nella sua parte dorsale, un tratto del *nervus ischiadicus* ed il ramo muscolare del *nervus interosseus ant.* nel punto d'ingresso nel muscolo *pronatore quadrato*.

Reperto microscopico. — *Sezioni longitudinali del muscolo.* — A piccolo ingrandimento si vedono formate in gran parte da tessuto adiposo, tanto che l'osservatore crede di avere sott'occhio non già preparati derivanti da tessuto muscolare, ma prepa-

rati di un tessuto grassoso. Con più attenta osservazione però si rilevano le fibre muscolari, scarsissime di numero, distinte, o meglio dissociate fra loro, ma aventi tutte una medesima direzione. Sono corte, spezzate, a volta contorte, a volta dirette; hanno spessore vario e si presentano con delle parti più ristrette e con delle parti più grosse. Ad ingrandimento maggiore queste fibre si vedono la maggior parte isolate, senza traccia alcuna di connessione fascicolare, decorrenti in mezzo ad un ammasso di cellule grasse, alcune spezzate in vari punti, altre con cammino tortuoso. Hanno vario spessore, non ve ne sono però delle grossissime; le più grosse non superano quelle normali, le altre sono assai piccole. La maggior parte mantengono la striatura trasversale e longitudinale; ma qua e là ve ne sono talune (fra le più grosse e le più piccole) le quali non presentano più alcuna striatura, ma hanno un aspetto vitreo, finamente granulare.

Evidentissima poi è la proliferazione dei nuclei del sarcolemma, la quale è notevole soprattutto nelle fibre più piccole e più alterate. In alcuni punti la fibra scompare e con essa anche il sarcolemma perde i suoi rapporti, si raggrinza e si ripiega: ma restano ad indicarci la continuazione dell'antica fibra numerosissimi nuclei longitudinalmente disposti. Per avere un'idea dell'enorme proliferazione nucleare che si osserva in alcuni punti, dove tutta la fibra si vede sostituita dai nuclei sarcolemmatici, basta rilevare che la distanza che li separa non è, si può dire, più grande del loro stesso diametro. Dei nuclei, alcuni sono ovali, altri rotondeggianti; la maggior parte però sono di forma allungata; in questi ultimi, anche con esame prolungato ed accuratissimo, invano si ricerca un segno di *frammentazione*.

Epicrisi.

Non occorre spendere molte parole per dimostrare che nelle cinque osservazioni da me riportate si tratta di *miopatie progressive*, e più specialmente della forma pseudo-ipertrofica. Infatti, l'insorgere della malattia, l'enorme sviluppo di alcuni muscoli, e specialmente dei muscoli del polpaccio, accompagnata dal progressivo indebolimento dei muscoli medesimi, ci ricordano subito la paralisi pseudo-ipertrofica. Quando poi si consideri l'epoca della vita in cui il morbo cominciò a svolgersi nei vari casi, l'aumento lento ma progressivo di esso, la mancanza di contrazioni vermicolari e tremori fibrillari, l'assenza di reazione degenerativa, l'abolizione dei riflessi, la completa integrità della sensibilità, non è possibile alcun dubbio.

La malattia, secondo gli autori, colpisce con più frequenza il sesso maschile. Per il GOWERS (1), i maschi sono colpiti 4-5, e perfino 7 volte le femmine. Delle osservazioni da me riportate una sola si riferisce ad una fanciulla, le altre quattro a maschi.

Altro concetto, di cui deve tenersi conto nelle forme miopatiche, è l'*eredità*. EULEMBURG (2), basandosi sul carattere essenzialmente ereditario della malattia, emise l'ipotesi che la causa di essa debba risalire a fatti della vita embrionale, durante la quale il tessuto muscolare acquista elementi di morbilità tali, per i quali i muscoli in epoca ulteriore, quando vengano chiamati ad esigenze di lavori superiori alla loro innata resistenza, cadono in atrofia, senza che perciò i nervi (motori) ed i loro centri spinali si mostrino alterati. GOWERS (3) riporta un caso in cui da una stessa madre, ma da padre diverso, nacquero due figli i quali andarono ambedue soggetti a miopatie progressive.

(1) GOWERS, *Malattie del sistema nervoso*. Milano, 1894.

(2) EULEMBURG, *Ueber success. Auftreten diffuser Muskelerkrank. bei Geschwistern*.

(3) Loc. cit.

Questo fatto, tenuto conto delle conclusioni dell'EULEMBURG, rende probabile, secondo GOWERS, l'ipotesi che probabilmente i germi di questa speciale morbidità si sviluppino nei primi tempi della vita col tessuto muscolare stesso, e che sia dovuto al contributo portato dall'ovulo materno nella formazione del nuovo essere.

La ereditarietà, secondo gli autori, si rinviene più di frequente in via collaterale che in via diretta. In nessuna delle mie cinque osservazioni il carattere ereditario dell'affezione viene dimostrato. Si potrebbe obiettare che, in parte la deficienza delle ricerche, in parte l'impossibilità di eseguirle, come in Allegrucci e Mambri (oss. 5^a e 2^a), abbiano contribuito ad impedire la conoscenza dell'elemento ereditario; ma è anche attendibile l'ipotesi che, nei miei casi, l'elemento ereditario manchi davvero. Sono numerose del resto le osservazioni pubblicate, in cui non fu possibile riscontrare precedenti ereditari. Il CALDERARI (1) espone cinque casi di miopatia in fanciulli nati da genitori per i quali le ricerche sull'eredità furono certamente negative. ERB (2), fra i suoi cento casi, non riscontrò l'elemento ereditario che in 44, ossia un poco meno che nella metà. Inoltre, se ci sono sconosciuti i precedenti di Allegrucci e di Mambri (oss. 5^a e 2^a), non così può dirsi degli altri infermi. Di questi possiamo essere sicuri che i genitori non hanno mai ricordato nelle loro famiglie e in quelle dei parenti casi di malattie identici alla presente. Di più, due fratelli ed una sorella di De Cristoforis (oss. 1^a) godono buona salute (un fratello morì a 7 anni per malattia acuta febbrile); De Paolis Maddalena (oss. 4^a) ha una sorella la quale fino ad oggi è stata sempre bene; nessuno infine dei due fratelli e delle sorelle di Sozzi (oss. 4^a) ha mai presentato sintomi di questa malattia.

Per quanto concerne le cause remote della malattia, si volle dare importanza alla *sifilide* ed all'*alcoolismo*. Nei miei casi trovo lue paterna (oltre a questa anche la tubercolosi nella madre) in De Paolis Maddalena (oss. 4^a) e il padre alcoolista in De Cristoforis (oss. 1^a). Non sembra però che si debba assegnare gran valore a questi precedenti. ERB (3) stesso, nelle sue cento osservazioni, confessa di non aver potuto trovare elementi di qualche entità per incolpare l'alcool e la sifilide.

Alcuni autori pensarono che lo sviluppo della malattia fosse dovuto allo svolgersi di altri stati morbosi in epoca ad esso immediatamente precedente. Casi di distrofie primitive si erano visti insorgere dopo la roseola, la scarlattina, il morbillo, il tifo, ecc. Sozzi Cesare (oss. 3^a), l'anno prima che avvertisse l'indebolimento e l'aumento di volume delle gambe, soffriva di rosolia. È difficile però dar peso a questo fatto. Basta ricordare quanto diffuse siano nei bambini le malattie esantematiche e quanto rare invece le miopatiche, per togliere valore causale a qualunque malattia acuta febbrile. In due casi (De Paolis Maddalena, oss. 4^a; Sozzi Francesco, oss. 3^a) si trova l'eclampsia infantile. In nessun autore ho potuto però trovar preso in considerazione questo dato etiologico. Riguardo ai movimenti coreici, presentati da De Paolis Maddalena (oss. 4^a), non se ne conoscono altri casi, tranne quello citato dal GOWERS (4) e l'altro di LA NOIR e BESANÇON, ricordato da ERB (5).

(1) CALDERARI. Rivista generale italiana di Clinica medica.

(2) ERB, *Dystrophia muscularis progressiva*. Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilkunde, Bd. I.

(3) Loc. cit.

(4) Loc. cit.

(5) Loc. cit.

Circa all'epoca ed al modo d'iniziarsi della malattia nei miei infermi, questa è insorta nei primi anni della vita in tutti insidiosamente. De Cristoforis (oss. 1^a) cominciò a camminare a 4 anni, e la madre dice che lo vide sempre camminar male. Allegrucci (oss. 5^a) non poté camminare fino ad 8 anni. In quest'epoca della sua vita sembra che la malattia abbia subito un arresto; infatti, l'infermo poté alzarsi, fare dei passi, però sempre lenti e poco numerosi. Una caduta lo costrinse di nuovo a letto, e l'infelice, dopo questa, non si è più rialzato.

Si è detto che le femmine vengono attaccate più tardi dei maschi. L'unico caso di fanciulla che presento sfugge a questa legge. L'inferma cominciò a camminare a 18 mesi, ma la deambulazione fu sempre un pochino fiacca. Dopo i tre anni l'indebolimento progredì sempre gradatamente, mentre in Sozzi (oss. 3^a) solo a sette anni cominciarono i fenomeni di fiacchezza, ai quali, qualche tempo dopo, si accompagnarono l'induramento e l'ipertrofia dei muscoli del polpaccio.

Quanto al modo di svolgersi della pseudo-ipertrofia nei miei malati, credo opportuno richiamare l'attenzione sul fatto che generalmente questi malati, dopo la nascita, tardarono molto a svilupparsi, e riuscirono solo dopo molti mesi a stare seduti e ben più tardi a reggersi in piedi. Cominciarono tutti a camminare in media fra i tre e i quattro anni (Allegrucci solo ad otto anni), non riescono mai a correre, nè a saltare, ma camminarono assai lentamente, dondolandosi, e spesso cadendo al più piccolo ostacolo.

L'esame dettagliato dello stato dei diversi gruppi muscolari, sia di quelli che si presentano ingrossati, sia degli atrofici, mi suggerisce qualche considerazione, a mio avviso, non completamente priva d'importanza. Nei miei infermi il morbo apparve nei muscoli del polpaccio; in tutte le osservazioni troviamo questi muscoli ingrossati e indeboliti. Ma in alcuni casi l'alterazione si presenta leggiera, in altri casi assai grave. Infatti Mambri (oss. 2^a) cammina ancora discretamente. Sozzi, De Cristoforis (oss. 3^a e 1^a) riescono a muovere solo pochi passi; però se si pongono distesi sul letto, la posizione del tronco e degli arti si dimostra normale. De Paolis ed Allegrucci (oss. 4^a e 5^a) non solo non riescono a muovere gli arti, ma questi hanno assunto delle posizioni viziate. Nondimeno in tutti è alterata la posizione del piede: piede in iperestensione plantare in modo più manifesto negli ultimi due infermi citati, in modo minore negli altri.

Disturbi analoghi all'iperestensione del piede si riscontrano anche nelle altre articolazioni, ma nei casi più gravi. Finchè la distrofia resta come tale, si hanno tutti i fenomeni di alterata deambulazione, di debolezza nell'erezione del tronco, di fiacchezza manifesta in ogni sforzo o movimento; e il coscienzioso esame della funzione dei muscoli ci fa rilevare quale sia il muscolo o il gruppo dei muscoli più o meno colpiti. Ma quando insorgono le contratture e l'accorciamento, non è solo la funzione che viene ad essere alterata, sibbene anche la posizione di quelle parti dello scheletro i cui movimenti sono alla dipendenza dei muscoli malati. Così si comprendono le gravi alterazioni articolari di De Paolis Maddalena (oss. 4^a) e quelle ancora più gravi di Allegrucci Francesco (oss. 5^a). Lungo ed ozioso sarebbe il descrivere ancora ad una ad una queste alterazioni. Già nell'esame obiettivo di ciascuna alterazione cercai di farlo diligentemente.

Mi permetto però di fermarmi sulla deviazione del collo che presentava l'Allegrucci (oss. 5^a), e sulla parte che in questa deviazione prendono i muscoli. Svolgendo le pagine del GOWERS (1), vi si trova riferito un caso del tutto simile al mio, accompagnato dalla fotografia del malato. Come nel mio, in quell'infermo il capo era costantemente deviato, ed il mento si spingeva a toccar quasi la spalla verso cui la deviazione era avvenuta. Il movimento dall'altro lato, anche in quel caso, era pressochè impossibile. Questa manifestazione della distrofia il GOWERS ritiene assai rara, e l'attribuisce ad atrofia dello sterno-cleido-mastoideo. Questa ipotesi è confortata dal reperto necroscopico, perchè alla necropsia di Allegrucci si rinvenne atrofia più spiccata negli sterno-cleido-mastoidei e negli scaleni di sinistra.

I muscoli del tronco, nei miei infermi, si presentano alterati, ma non nello stesso modo. Per tre osservazioni (1^a, 2^a e 3^a) può dirsi che il processo distrofico, o, meglio, quello pseudo-ipertrofico, si arresti agli arti inferiori. De Cristoforis (oss. 1^a) ha i grandi e piccoli pettorali completamente atrofici. Dei muscoli dell'addome, quelli lombo-sacrali di sinistra, nello stesso infermo, sono assai ridotti di volume, ed a questa riduzione devesi indubbiamente che l'insellatura lombare sia assai più manifesta dal lato sinistro. Così per l'atrofia dei pettorali come per quella degli altri muscoli, le osservazioni 2^a e 3^a si comportano (tranne che per l'insellatura lombare, nel 1^o caso più manifesta a sinistra) come nell'osservazione 1^a. In tutte e tre inoltre si ha l'atrofia più o meno manifesta degli arti superiori.

Qual concetto devesi avere di quest'atrofia? Gli autori dicono che spesso allo stato ipertrofico succede lo stato atrofico, ma nei miei casi di questa ipertrofia negli arti superiori e nel tronco non si ebbe mai traccia. L'atrofia insorse come tale nelle masse muscolari, si svolse contemporaneamente alla ipertrofia degli arti inferiori, e in De Cristoforis (oss. 1^a) la riduzione del volume muscolare del braccio ed avambraccio, insieme con un grande indebolimento, precedè lo svolgersi delle alterazioni nella cura. E se l'enorme sviluppo dei polpacci e degli altri muscoli, così delle gambe che delle cosce, non lasciano dubbio sulla natura pseudo-ipertrofica dell'alterazione, lo stato ipotrofico delle masse muscolari del tronco, della cintura scapolare e degli arti superiori mi ricordano così nettamente il tipo giovanile di Erb, che non saprei se ascrivere al tipo Duchenne o a quest'ultimo tipo le manifestazioni morbose dei miei infermi. Il trovare poi in De Cristoforis (oss. 1^a) i due deltoidi ipertrofici mi rende ancor più perplesso. Ma da questi fatti una cosa emerge, ed è che nelle distrofie miopatiche, oggetto del mio studio, nulla vi ha di ben definito, e che se l'aver gli autori stabilito tipi per dei casi sinottici può agevolarne il giudizio, siamo, nella gran parte dei casi, ben lontani dal poter nettamente giustaporre le nostre osservazioni ad uno solo dei tipi descritti. Ma v'ha di più. De Cristoforis (oss. 1^a) presenta indubbe alterazioni dei muscoli della faccia. Identiche alterazioni le presenta la Maddalena De Paolis (oss. 4^a). Le masse muscolari della faccia di quest'inferma sono ridotte flaccide, i movimenti limitati, le labbra nel riso si stirano appena. La funzione dei muscoli massetere e buccinatori, deficientissima. Sozzi (oss. 3^a) è affetto da paralisi del muscolo obliquo esterno dell'occhio destro: ambedue gli obliqui

(1) Loc. cit.

esterni dell'occhio dalla necropsia di Allegrucci (oss. 5^a) risultano alterati. Come dinanzi a questi fatti non pensare alle miopatie primitive tipo Landouzy-Dejerine? Si deve adunque ritenere che se per altre importanti considerazioni i tre tipi classici di miopatie hanno ragione di essere, invece in quanto concerne il fatto capitale, l'alterazione dei muscoli, nulla vi ha di stabile; e atrofie e pseudo-ipertrofie muscolari negli arti e nel tronco possono coesistere ad atrofie e pseudo-ipertrofie muscolari della faccia. Ecco perchè l'ERB stesso, più tardi, modificando in parte le sue stesse vedute del 1884, proclamava l'instabilità delle forme miopatiche, e le riuniva tutte nella grande classe delle "distrofie muscolari progressive." Del resto gli stessi LANDOUZY e DEJERINE ammettono di aver rinvenuti muscoli ipertrofici in individui affetti dal loro tipo (1). Fatti identici sono descritti in GOWERS ed in RAYMOND (2). BRISSAUD, in una sua lezione, presentò un malato di miopatia della forma di Erb, con leggiera atrofia e paresi dell'orbicolare delle labbra, per cui era impossibilitato a fischiare, a soffiare, ed aveva incompleto il movimento del riso. La promiscuità quindi delle forme, quantunque prevalga la forma pseudo-ipertrofica, mi sembra luminosamente provata anche nella maggior parte dei miei casi.

Nella sintomatologia delle miopatie gli autori parlano di lesioni ossee, rare invero, ma possibili. Queste lesioni non sarebbero consecutive alle modificazioni patologiche dei muscoli, ma esisterebbero come vere alterazioni ossee idiopatiche. Furono notate così delle deformazioni craniche, dapprima considerate come semplici fatti concomitanti, poi, più tardi, studiate meglio da MARIE ed ONANOF (3), e, per la loro frequenza nelle miopatie e per le alterazioni intellettuali di cui erano l'indice, ritenute vere complicanze delle distrofie. Fra i miei infermi, l'Allegrucci (oss. 5^a) presentava il cranio sensibilmente asimmetrico, essendo la bozza parietale sinistra più sporgente di quella di destra. Senza dare importanza al fatto, noto che in quest'infermo l'alterazione di sviluppo della scatola cranica si rinvenne dal lato stesso delle maggiori alterazioni muscolari al collo e al tronco. Inoltre, il Mambri (oss. 2^a) presenta cranio piccolo, plagiocefalico, con volta appiattita; Sozzi (oss. 3^a) ha un cranio sensibilmente irregolare, fronte stretta e bassa.

Riguardo alle alterazioni ossee, fu osservata la deformità toracica, variamente localizzata, in quattro malati di miopatie progressive esaminate da GUINON e LUGUES (4). Non ho però riscontrato nè in questi casi, nè in altre osservazioni, l'innalzamento cifotico che presentava lo sterno di Allegrucci (oss. 5^a).

Dissi, nella prima parte di questo lavoro, che il DUCHENNE aveva assegnato alla pseudo-ipertrofia muscolare un'origine cerebrale. Quest'osservatore era rimasto impressionato dai gravi disturbi, intellettuali e psichici, presentati dagli infermi di miopatia pseudo-ipertrofica, ed aveva basato in essi la causa del male. PILLIET (5) ha notato lo sviluppo intellettuale tardivo, e sempre molto mediocre, in numerosi casi di distrofie progressive. Secondo EMILIO

(1) È riferito nel trattato sulle *Maladies du système nerveux*, da GRASSET e RAUZIER, pag. 635.

(2) RAYMOND, *Maladies du système nerveux*. Paris, 1889.

(3) Société médicale des hôpitaux, 20 febbraio 1891.

(4) Société anat., 1891, pag. 348.

(5) Revue de médecine, 1890, pag. 399.

Boix (1) la maggior parte dei miopatici oltre ad avere vizi di conformazione, si presentano come veri e propri *degenerati*. È riconosciuto dunque che i miopatici in genere, e più specialmente gli pseudo-ipertrofici (in cui la malattia si sviluppa precocemente), sono affetti da profondi disturbi della psiche. Mambri, De Cristoforis, Allegrucci, Sozzi (oss. 1^a, 2^a, 3^a, 5^a) presentano tutti un'evidente deficienza mentale. Ma queste alterazioni, nei miei infermi, non corrispondono per gravità a quella della distrofia, nè sono sempre costanti. Mambri (oss. 2^a) è forse il meno colpito dalla distrofia, eppure presenta grave debolezza di memoria, mancanza di ogni capacità al calcolo, lentezza nella percezione delle domande più semplici, ecc.; è fastidioso e cattivo. Vicino a questo quadro se si considerano i disturbi, pure gravissimi, di Allegrucci (oss. 5^a), si trovano intellettualmente meno gravi. Eppure ben più gravi erano in lui i fenomeni di distrofia muscolare! Sozzi (oss. 3^a), De Cristoforis (oss. 1^a), presentano anch'essi un arresto delle facoltà mentali. Anche la De Paolis Maddalena (oss. 4^a) appartiene alla classe degli *arriérés*. Certo è però che anche in questo caso ai gravissimi disturbi muscolari non corrispondono disturbi gravi intellettuali e psichici.

Quanto ai riflessi, CHARCOT asserisce che: "I riflessi tendinei restano normali fino a quando rimangano abbastanza muscoli che servano a produrli; essi scompaiono quando l'atrofia è estrema." E GOWERS, nel suo trattato: "Il balzo del ginocchio dapprima è anche normale; ma tosto che s'indeboliscono gli estensori del ginocchio, va sempre diminuendo, e si dissipa a poco a poco; non è mai eccessivo e non lo si ritrova più in ogni caso inoltrato." Nei miei infermi, se si escluda un rudimento di riflesso rotuleo in Mambri (oss. 2^a), in tutti, i riflessi così del ginocchio come degli arti superiori, sono assenti. Pure non può dirsi che la gravità del male abbia raggiunto in tutti lo stesso fastidio. I disturbi che presentano De Cristoforis (oss. 1^a) e Sozzi (oss. 3^a) non sono così estesi come quelle di Allegrucci e De Paolis. Devesi dunque, almeno per le mie osservazioni, concludere che i riflessi degli arti superiori ed inferiori scompaiono abbastanza presto, e non come vorrebbe CHARCOT, solo quando l'atrofia sia estrema.

*
* *

Debbo ora parlare del reperto *anatomo-patologico* e dei vari concetti *patogenetici* sulle distrofie progressive. Circa la proliferazione, o meno, del tessuto interstiziale, non vi ha dubbio. I muscoli degenerati possono essere aumentati di volume per abbondanza di tessuto interstiziale, così fra i diversi fasci come fra le diverse fibre muscolari; oppure possono subire un processo ugualmente degenerativo, ma senza aumento, anzi con diminuzione del volume normale fino alla totale scomparsa. Quanto alle fibre muscolari, così nell'un caso come nell'altro, CHARCOT dà come cosa ormai accettata che la fase ipertrofica precede la fase atrofica della malattia: ad avvalorare questo asserto cita l'autorità di ERB. Lo stesso CHARCOT rammenta che HEIZIG, in seguito all'asportazione d'un frammento di deltoide da un individuo affetto di distrofia da solo qualche mese, trovando fibre ipertrofiche, alcune delle quali colossali, dichiarò la malattia iniziarsi con l'ipertrofia delle fibre muscolari.

(1) Vedi CHARCOT, BRISSAUD, BOUCHARD. *Traité de médecine*, vol. VI, pag. 952.

CHARCOT, insieme con gli autori citati e con molti altri, riconosce però la contemporanea presenza di fibre atrofiche. È cosa del pari universalmente riconosciuta la proliferazione dei nuclei del sarcolemma e del tessuto interstiziale.

Ciò detto, mi permetto di riportare alcune conclusioni suggeritemi dall'accurato esame dei muscoli da me esaminati.

A me sembra di poter rilevare i seguenti fatti:

1. Si riscontrano nello stesso muscolo fibre evidentemente atrofiche e fibre aumentate di volume;
2. Una proliferazione del tessuto interstiziale e degenerazione grassosa nei muscoli pseudo-ipertrofici;
3. Degenerazione muscolare, senza neoproduzione interstiziale, fibrosa o adiposa, nei muscoli macroscopicamente atrofici;
4. In tutti i muscoli esaminati, notevole proliferazione dei nuclei del sarcolemma: minore e meno accentuata nei casi più recenti, abbondantissima ed evidente nei casi più avanzati e più gravi.

Devesi ora davvero considerare l'ipertrofia delle fibre come l'inizio della malattia? Che vi siano veramente fibre ipertrofiche, specie negli stadi iniziali della distrofia muscolare, è un fatto accertato. Si è notato che il diametro trasverso di molte fibre è stato veduto dagli autori assai ingrandito, nei frammenti dei muscoli tolti dal vivo, mentre meno spesso si è visto lo stesso fatto nelle autopsie. La contraddizione apparente tra le due osservazioni si potrebbe risolvere per due vie:

O si può pensare che le fibre di grande volume si riscontrino più numerose e più facilmente nei muscoli del malato, perchè in questo caso si tratta, in genere, di osservazioni fatte in uno stadio meno avanzato della malattia. Dato ciò, l'ipertrofia dovrebbe essere considerata come il primo stadio del processo distrofico a cui seguirebbe l'atrofia;

O si può pensare che l'apparenza dell'ipertrofia non risponda al fatto reale, e sia generata da ciò che i muscoli, nell'atto dell'escisione dal vivo, contraendosi, aumentino il loro diametro trasverso e simulino una ipertrofia non esistente. Questa seconda questione è stata risolta paragonando frammenti dello stesso muscolo, in parte asportati dal sano, in parte dal malato con distrofia muscolare. Il risultato della ricerca è che veramente, nel caso della distrofia, le differenze di volume tra le fibre muscolari sottili e le grosse è molto più grande che nel normale:

nel sano,	minimo μ 69,	massimo μ 106
nel distrofico,	id. μ 30,	id. μ 270
(OPPENHEIM).		

Stabilito questo fatto, qual giudizio possiamo trarre? Già dissi che dagli autori si ritiene questa ipertrofia come rappresentante il primo stadio del processo distrofico, a cui segue la diminuzione del volume della fibra con l'aumento dei nuclei. Ma ad ogni modo non è verosimile che l'ipertrofia sia uno stadio necessario e costante delle malattie. Infatti, non vi sono ragioni sufficienti per negare che anche in fibre di volume normale s'inizi il processo atrofico. Ed infine nulla c'impedisce di pensare che l'ipertrofia non rappresenti uno

stadio vero e proprio della malattia, ma si produca in altra maniera. È possibile che in un muscolo nel quale un gran numero di fibre soggiace all'atrofia, altre fibre, ancora sane, s'ipertrofizzino in seguito al maggior lavoro che sono chiamate a compiere. Data quest'ipotesi, il risultato della ipertrofia sarebbe una *compensazione*. In seguito anche nelle fibre ipertrofiche si stabilirebbe lo stesso processo che ha colpito prima le altre, fino all'atrofia completa.

A questo grado di completa atrofia era giunto l'Allegrucci (oss. 5^a). Nei preparati microscopici del bicipite surale di quest'infermo invano ricerchiamo le fibre ipertrofiche: nè potevano esservi, la degenerazione muscolare, in questo infermo, avendo raggiunto il grado estremo già descritto nella necropsia.

*
* *

Dissi che l'altro fatto degno di rilievo, comune a tutti i casi, è dato dalla proliferazione dei nuclei del sarcolemma e del connettivo. A spiegare questo reperto generalmente si pensa che la primitiva alterazione debba aver sede nell'interno delle fibre stesse e forse nelle singole fibrille. BLOCQ e MARI-NECO credono "che il mioplasma divenga incapace ad assimilare gli elementi di nutrizione che lo bagnano, e che allora il tessuto di sostegno, in grazia del suo potere grande di nutrizione, tragga profitto di questi elementi divenuti sovrabbondanti e proliferi." Il METCHNIKOF, d'altro canto, assegnando un potere fagocitario alle cellule muscolari, pensa che quando le fibrille non manifestano un'attività sufficiente, il protoplasma interstiziale s'impossessa di esse e le divora. Il LEWIN assegna tutta l'origine patologica alla trasformazione delle cellule del sarcolemma in cellule fagocitarie. Queste cellule ingloberebbero la sostanza striata, quantunque normale, e la distruggerebbero. BABES spiega l'atrofia delle fibre, la proliferazione del connettivo e l'apparizione del nuovo tessuto grassoso con l'influenza iponutritiva dei vasi sanguigni. Questa teoria, pur avendo per base le alterazioni vascolari riscontrate nelle forme distrofiche, non è sostenibile: per esserlo si dovrebbe dimostrare che le alterazioni vasali precedono le alterazioni delle fibre muscolari, e non siano piuttosto la conseguenza o la complicazione dello stato morboso già stabilitosi nelle fibre stesse.

Ma abbiamo bisogno, per spiegarci l'abbondante proliferazione nucleare, di ricorrere all'una o all'altra di queste ipotesi? Non so infatti comprendere perchè questa proliferazione non possa essere analoga a quella che si compie in tutti i tessuti in cui gli elementi parenchimali scompaiono per atrofia o per necrosi: cito, come esempio, la proliferazione del connettivo epatico, che segue alla necrosi ed all'atrofia delle cellule epatiche; la proliferazione dei nuclei della guaina di Schwann, che segue alla degenerazione del cilindrase e della guaina midollare. Resta, come si vede, ancora inesplicato il problema dell'origine prima del morbo: e con ERB, il più grande illustratore delle *distrofie progressive*, si può ancora ripetere: "Chiunque non resti impressionato dal proprio modo di vedere nel campo visuale del microscopio, dovrà convenire che l'anatomia patologica attuale non può darci sull'origine della malattia una conclusione certa."

II.

CLINICA MEDICA PROPEDEUTICA DI TORINO

diretta dal prof. C. FORLANINI

La capacità e la posizione del ventricolo nei bambini.

Ricerche cliniche ed anatomiche del dott. ALBERTO MUGGIA

assistente all'ospedale S. Giovanni

addetto alla Clinica medica propedeutica di Torino

I.

Volumetria del ventricolo.

La grande frequenza delle malattie gastrointestinali attirò sempre l'attenzione di molti pediatri distinti, e ciò non ostante regnano ancora punti oscuri nella fisiologia e nella patologia del tubo gastroenterico. Così è noto, per opera di BAGINSKI, e più recentemente di HÜBNER (1), che l'aspetto macroscopico del tubo intestinale nei morti per malattie digestive non fornisce nemmeno veri criteri circa le alterazioni sofferte delle pareti dello stomaco e dell'intestino, e che qui può decidere solo la ricerca microscopica. Questa dimostra, in molti disturbi riconosciuti leggieri in vita ed annoverati fra i funzionali, lesioni gravi e profonde delle pareti dello stomaco e dell'intestino.

Lo stomaco di per sé presenta spesso alterazioni degne di studio. Fra le affezioni di questo viscere la *gastrektasia* costituisce un capitolo di patologia pediatrica da poco tempo conosciuto e non preso in seria considerazione fra i medici pratici.

Dopo che il SEITE richiamò l'attenzione sulla dilatazione gastrica nei bambini, considerata da prima esclusiva dell'età adulta, numerose conferme vennero dai lavori di DEMME, BAGINSKI, MONCORVO, HEUSCHEL (2), COMBY, ecc. Tutti ritengono che questa affezione è frequente, massime al di sotto di un anno di vita, con diminuzione marcata oltre i due anni, fino a farsi piuttosto rara dopo gli otto.

Le cause possono essere: sia ostacoli meccanici, quali la pilorostenosi congenita, tumori addominali comprimenti il piloro, ed in questi casi si ha decorso rapido e mortale; sia le frequenti, ripetute ed esagerate replezioni dello stomaco di cibi somministrati, spesso di cattiva digestione, che predispongono il bambino a dispepsie croniche, a catarri intestinali e perciò anche all'atonìa della muscolatura dello stomaco.

È facile quindi, secondo i pediatri, la dilatazione nei bambini gracili, scrofolosi, rachitici e che si ammalarono ripetutamente di affezioni varie del tubo gastroenterico.

(1) Zeitschr. für klin. Med., Heft 1° e 2°, 1896.

(2) HEINRICH HEUSCHEL, *Ueber Magenerweiterung im Säuglingsalter*. Archiv für Kinderheilkunde, XIII Band, 1. e 2. Heft, 1891.

I sintomi descritti dai vari autori sono molto vaghi e facilmente si confondono con quelli del catarro gastrico cronico, che sempre accompagna la gastrectasia. Perciò si ha talvolta inappetenza e anoressia, altre volte si ha bulimia, vomito di quando in quando, stitichezza ostinata alternata a diarrea. L'epigastrio è rigonfiato a mo' di un cuscino d'aria: e si ritengono segni certi il rumore di guazzamento al di sotto dell'ombellico, e quando si riesce a vedere attraverso le pareti addominali sottili disegnarsi la grande curvatura in corrispondenza e al di sotto della linea ombellicale trasversa.

Vari e numerosi furono i metodi praticati per la delimitazione dello stomaco nei bambini, nessuno però finora, secondo le mie osservazioni, vale di per sé ad accertare il diagnostico di dilatazione gastrica.

Il metodo di Frerichs e di Mannkopf, di insufflazione coll'acido carbonico, è molto pericoloso nei bambini, e quand'anche si riuscisse a far inghiottire il bicarbonato di soda e l'acido tartarico, difficilmente si può delimitare la grande curvatura per le eruttazioni frequenti, le quali diminuiscono la tensione ed i limiti del ventricolo. Egualmente si può dire, tacendo di molti altri, del metodo di insufflazione con aria per mezzo del doppio pallone, e di quello di Piorry-Penzoldt, per la forte pressione che si esercita sulle pareti ventricolari. La determinazione della grandezza, posizione e capacità dello stomaco, unicamente per mezzo della sonda, non è da raccomandarsi, perchè difficilmente si può rinvenire la punta della sonda attraverso le pareti addominali, e nei teneri bambini c'è pericolo di perforare le pareti dello stomaco. La gastrodiafania e la gastroscopia vantate da BRUCK, MILLIOT, EINHORN, MIKULICZ, ecc., non ebbero ancora applicazione in pediatria, e difficilmente potranno essere usate con qualche vantaggio, giacchè il fegato maschera in gran parte e impedisce di delimitare la configurazione dello stomaco, come dimostrarono anche recentemente studi sugli adulti fatti dal dott. MEINERT (1).

La ricerca del rumore di guazzamento è molto facile ed utile, però è necessario ricordare che nei bambini il diguazzamento nella regione gastrica può essere provocato facilissimamente, e molto più spesso che negli adulti, dal colon, e quindi potrebbe farci capitare in qualche equivoco diagnostico.

In seguito a numerose ricerche che da qualche anno ho potuto praticare nella Clinica medica propedeutica di Torino, sono venuto nella convinzione che i metodi più utili e pratici per la determinazione della capacità e posizione del ventricolo nei bambini, coi quali si vedono corrispondere i dati clinici coi dati anatomici, sono: quello del JAWORSCKI, col suo apparecchio detto Gastrovolumetro (2), il metodo della percussione ascoltata e quello volumetrico del Forlanini: e *specialmente* questi due ultimi metodi uniti, quali appunto io usai.

Il metodo della percussione ascoltata consiste nell'ascoltare collo stetoscopio applicato sulla regione epigastrica del bambino in posizione orizzontale, mentre, mediante la percussione, si cerca di determinare i limiti dello stomaco. In queste condizioni le differenze del suono emesse dallo stomaco e dall'intestino sono chiaramente apprezzabili e sono aumentate da un fenomeno notato da poco tempo, ed è che ogni colpo di percussione praticato a livello dello stomaco trasmette all'orecchio, mediante lo stetoscopio, una particolare scossa, che manca completamente quando la percussione cade sull'intestino.

(1) Centralblatt für inn. Med, n. 12 e 13, 1896.

(2) JAWORSCKI, *Ausgabe der Gase bei Magenkrankheiten*. Deutsch. Archiv für klin. Medicin., vol. 35, 1884.

Se prima di procedere alla percussione ascoltata si pratica la volumetria del ventricolo, allora le differenze di tonalità sono più evidenti e più difficilmente si cade in errore.

Il metodo volumetrico del prof. Forlanini (1) consiste nel misurare l'aria " che s'introduce nel ventricolo, sostituendo alla palla di gomma dell'apparato Richard un aspiratore Bunsen (due bottiglie raccordate, di cui una, quella dell'aria, è graduata). L'ammalato giace supino colle cosce flesse, la sonda è introdotta prima ed il ventricolo lavato e svuotato con cura. E siccome il ventricolo contiene sempre una certa quantità d'aria, perciò se ne aspira quanto più è possibile, senza però oltrepassare la decompressione di 70-80 centimetri d'acqua.

" Lo scopo di questa aspirazione preliminare è di ridurre l'aria contenuta nel ventricolo ad un *minimum* costante in tutti i casi. Si lascia allora entrare l'aria; si legge il punto della scala dove si arresta il livello dell'acqua dell'aspiratore. La differenza indica il volume d'aria entrata ed il volume quindi del ventricolo. Come controprova si riaspira l'aria, con che l'acqua ritorna al livello iniziale. Questa è una manovra spiccia, semplice, senza inconvenienti.

" Perchè poi i risultati sieno esatti, devesi curare che l'insufflazione avvenga sempre sotto l'identica pressione e che questa sia la minore possibile, in modo che non venga posto in conto del volume del ventricolo quel di più di volume che fosse prodotto dalla distensione forzata delle sue pareti sotto una forte pressione. „

La pressione d'acqua necessaria al distendimento completo nei bambini deve essere alquanto superiore a quella adoperata per gli adulti, che rilasciano di più le pareti addominali. Così, per esempio, mentre le ricerche del professore FORLANINI danno come sufficiente allo scopo la pressione di 7-8 cm. d'acqua, le mie ricerche fanno ritenere necessaria una pressione di 12-14 cm., osservando che in alcuni casi ho spinto la pressione a 20-25 cm. senza alcun inconveniente di sorta. Naturalmente tale metodo serve solo nei casi in cui si può usare la sonda e quando non esiste insufficienza del piloro. Il meteorismo addominale ostacola poco e non impedisce l'applicazione esatta di questo processo.

Ora, quando un ventricolo si può ritenere come dilatato? (2). È proprio molto frequente nei bambini la gastroectasia, specie quando si ha rachitismo ed orticaria? (COMBY, FUNK e GRUNDZACH). Ecco i quesiti che mi sono proposti, per risolvere i quali ho creduto opportuno di determinare la capacità e la posizione del ventricolo in bambini sani e bambini affetti da disturbi gastroenterici gravi e di lunga data. Queste ricerche, che ho iniziate fin dal 1893, non ho potuto terminarle prima d'ora, perchè desideravo estendere le mie osservazioni sul cadavere, affine di supplire all'esiguo numero di bambini viventi che ho avuto l'opportunità di esaminare minutamente e per avere maggiori prove dell'esattezza del metodo.

È noto che lo stomaco dei bambini differisce da quello degli adulti non solo per la capacità relativa, ma anche per la forma e la direzione. Riguardo alla capacità, specialmente dei primi giorni della vita extrauterina, sono talmente discordi tutti i pediatri che si occuparono di ciò, che basta dare uno sguardo alle tavole di CAMERER, KRÜGER, BOUCHUT, ecc., riprodotte in molti trattati speciali, per convincersene e per notarvi delle differenze enormi. Così

(1) Atti del IV Congresso di Medicina interna, tenuto in Roma nell'ottobre 1891.

(2) Si noti che io intendo parlare della sola dilatazione gastrica idiopatica, non secondaria a tumore del piloro.

molti ritengono la capacità di circa 50 cmc. d'acqua nella prima settimana, di 75 nella seconda, di 90 verso la fine del primo mese, di 150 alla fine del terzo, di 350 alla fine del primo anno. Il BENECKE dà le seguenti cifre: primo giorno di vita gm. 40 di liquido, al quattordicesimo giorno 160, nei bambini di due anni 740. Il FLEISCHMANN dice che la capacità raggiunge nella prima settimana 35-46 cmc., nella seconda 72-82, nella terza e quarta 60-92, nel terzo mese 135-140, nel sesto mese 206, nel dodicesimo 270 e a due anni 740. Mancano dati numerici oltre a quest'età. In generale quindi si ritiene che debba parlarsi di dilatazione quando il ventricolo supera questa capacità, e tanto più quando si riesca a delimitare la grande curvatura in corrispondenza ed oltre la linea ombellicale trasversa. Le mie ricerche fanno ritenere molto rara la dilatazione gastrica idiopatica nei bambini, ed è sempre molto difficile poter stabilire quando veramente un ventricolo si debba ritenere dilatato, stante le enormi differenze che si possono riscontrare in condizioni fisiologiche, sia per rispetto alla capacità che per rispetto alla posizione e forma del ventricolo in bambini della stessa età. Inoltre molti sintomi descritti da alcuni come appartenenti alla dilatazione gastrica, a me sembrarono più veramente dovuti al catarro gastrico cronico o a quella forma descritta dal Boas, di miostenia gastrica. Anatomicamente e clinicamente la gastroectasia va distinta dall'atonìa dello stomaco, potendo esistere con o senza di questa.

La tabella n. 1 rappresenta la media di tre volumetrie prese su bambini di diversa età, alcuni sanissimi e di robusta costituzione, altri gracili e sofferenti da lungo tempo di disturbi gastroenterici. La capacità del ventricolo varia secondo l'età e secondo gl'individui, e debolissimamente anche secondo la pressione che si è obbligati ad esercitare per ottenere la massima distensione. Le cifre segnate si possono ritenere molto simili alla capacità ventricolare normale; nessuna potrebbe far pensare alla capacità di un ventricolo gastroectasico. È bensì vero che talvolta, durante la gonfiatura del ventricolo, ho potuto delimitare la grande curvatura fino alla linea ombellicale trasversa; ma non mi accordo certamente con MONCORVO e COMBY, che questo dato basti a far ritenere il ventricolo dilatato. Io già feci appunto notare (1) alla Sezione pediatrica nell'XI Congresso medico internazionale del 1894, che la punta cardiaca, i confini del fegato, della milza e dello stomaco si mantengono in un dato rapporto tra di loro, e che non si può giudicare di derivazione patologica quando, per esempio, si nota in alcuni bambini una certa tendenza di tutti i visceri addominali a mantenersi alquanto più in basso o in alto che in altri. Ritengo normali queste cifre anche perchè la volumetria presa in quei bambini mentre erano ammalati, e dopo alcuni giorni dacchè erano guariti, non variò affatto. Come si vede, la volumetria, che a 13 mesi di età è di 250 cmc., cresce debolmente ad ogni età fino ad essere di 500 cmc. a quattro anni e verso i nove anni di 1100 cmc.

Dallo studio della tabella n. 1, qui appresso, è facile accertarsi che questi dati bastano a confermare le osservazioni del dott. THIEBAUT (2), il quale aveva detto nel 1882 essere rara la dilatazione gastrica prima dei 20 anni; mentre fanno ritenere esagerate le asserzioni di HUGUENIN da prima (3) e poscia di COMBY (4) e di altri, che fecero giudicare molto frequente quest'affezione, specialmente negli individui con segni di rachitismo e di gracilità. Infatti l'uno affermò essere i

(1) A. MUGGIA, *Sul rapporto dei visceri interni con la parete toracica nei bambini*. Atti dell'XI Congresso medico internazionale di Roma, 1894.

(2) Thèse de Nancy, 1882.

(3) HUGUENIN, *Traité des maladies des enfants*.

(4) COMBY, *Dilatation de l'estomac chez les enfants*. Arch. de médecine, 1884.

due terzi dei ventricoli, dei rachitici da lui sezionati, ectasici; l'altro trovò 37 volte su 43 la dilatazione gastrica in bambini rachitici, e anche dopo 10 anni dacchè erano guariti dal rachitismo si notavano i segni di tale affezione.

TABELLA N. 1.

Volumetria del ventricolo in bambini da 1 a 10 anni d'età.

N. d'ordine	Sesso	Età	Volumetria in cmc.	Pressione d'acqua cm.	OSSERVAZIONI
1	Tasso Cristina.....	mesi 13	250	12	Bambina di costituzione gracile, deperita: da 2 mesi ha stitichezza alternata a diarrea: da due giorni ha vomito. La grande curvatura arriva alla linea ombellicale trasversa.
2	Fantini Vittoria	" 16	300	15	Bambina di costituzione gracile: fu allattata al seno materno: non ebbe mai disturbi gastroenterici.
3	Massimino Vercellina...	" 17	330	15	Bambina di costituzione gracile con segni evidenti di rachitismo: ebbe disturbi gravi gastroenterici da lunga data. La grande curvatura arriva alla linea ombellicale trasversa.
4	Pisuttini Giuseppe	" 23	350	15	Bambina di costituzione robusta. Non ebbe mai disturbi gastroenterici. Il ventricolo non arriva alla linea ombellicale trasversa.
5	Ampolla Caterina	anni 2	350	14	Bambina di costituzione gracile. Non ebbe mai disturbi gastroenterici. Il ventricolo non arriva alla linea ombellicale trasversa.
6	Mondel Maria	" 2	300	12	Bambina di costituzione gracile. Addome meteorico: fu allattata artificialmente ed ebbe sempre disturbi gastroenterici consistenti in vomito, stitichezza ostinata alternata a diarrea. Il ventricolo arriva alla linea ombellicale trasversa.
7	Vaccarino Lodovico.....	" 2	375	15	Bambino di costituzione gracile. Non ebbe però mai disturbi gastroenterici. Il ventricolo non si estende alla linea ombellicale trasversa.
8	Leonardo Virginia	" mesi 3 8	475	12	Bambina di aspetto robusto. Non ebbe mai disturbi dell'apparato digerente. La grande curvatura non arriva alla linea ombellicale trasversa.
9	Aliopis Carolina.....	anni 4	500	15	Bambina di aspetto robusto. Non ebbe mai disturbi gastroenterici. Il ventricolo non arriva alla linea ombellicale trasversa.
10	Pezzetto Luigi	" 5	550	15	Bambino di aspetto robusto. Non ebbe mai disturbi gastroenterici. Il ventricolo giunge alla linea ombellicale trasversa.
11	Stellino Giuseppe	" 5	500	15	Bambino robusto. Fu sempre in salute. Il ventricolo giunge alla linea ombellicale trasversa.
12	Piaci Carlo	" mesi 6 6	675	15	Bambino robusto. Non ebbe mai disturbi gastroenterici. E' convalescente di empiema. Il ventricolo non arriva alla linea ombellicale trasversa.
13	Forlanetto Adele.....	anni 7 mesi 8	875	15	Bambina robusta. Non ebbe mai disturbi gastroenterici. Soffre di eczema facciale. Il ventricolo non arriva alla linea ombellicale trasversa.
14	Perrosio Giuseppe.....	anni 8 mesi 9	1100	15	Bambino robusto. Non ebbe mai disturbi gastroenterici. Il ventricolo arriva alla linea ombellicale trasversa.
15	Bertolotto Lorenzo.....	anni 9	1050	20	Bambino anemico, gracile: soffrì sempre di quando in quando di disturbi gastroenterici. Il ventricolo giunge alla linea ombellicale trasversa.

Ma per diagnosticare esattamente una gastroectasia è necessario tenere esatto calcolo, oltre che dei dati clinici già noti, anche del volume e posizione del ventricolo nelle diverse età comparate al peso ed alla statura del bambino. A tal uopo bisognava accertarsi sul cadavere dei dati ottenuti in vita, ciò che appunto feci nella seconda parte di questo lavoro.

II.

Posizione, forma e capacità del ventricolo nel cadavere.

Essendo stato per l'anno 1896 incaricato del servizio di settore capo al Museo Riberi, dell'ospedale S. Giovanni, ho potuto avere dai vari istituti della città molti cadaveri di bambini a mia disposizione. Di ogni cadavere, dopo aver preso il peso e la lunghezza dal vertice al calcagno, studiavo la forma, posizione e capacità del ventricolo colla semplice gonfiatura in sito del viscere. Dopo alcune prove osservai che la capacità variava di poco, sia determinandola col metodo volumetrico in sito, sia con iniezione d'acqua nello stomaco, separato dal resto del tubo gastroenterico fino a completa distensione dell'organo, misurando poscia la quantità d'acqua occorsa. Perciò mi attenni sempre a quest'ultimo metodo, perchè molto spiccio ed abbastanza esatto se si tiene costante ed eguale la pressione d'acqua in ogni caso per il riempimento del viscere dopo averlo legato al piloro. Di ogni bambino procurai di sapere alcuni particolari che più potevano interessare a tal uopo, cercando di conoscere sia clinicamente che anatomicamente la vera causa della morte. Estesi le mie ricerche pure agli embrioni umani di vario sviluppo, affine di poter meglio considerare le modificazioni che il ventricolo assume nelle diverse epoche della vita endouterina e nel passaggio alla vita extrauterina. Non presi contemporaneamente la lunghezza del ventricolo, sia perchè la capacità ne dà già abbastanza un certo criterio, sia perchè essa è suscettibile di trarre in errore nelle misure e troppo variabile, specialmente nei neonati, come dimostrano le seguenti cifre di alcuni ricercatori: ALLIX ritiene la lunghezza dello stomaco nel neonato di 8 cm.; secondo FLEISCHMANN lo stomaco nella prima settimana è 46 cm., nella seconda 72, nella terza 80, nel secondo mese 140, alla fine del primo anno 400 (essendo la pressione del contenuto liquido di 14 cm.); secondo POLITZER poi, nel primo mese varia fra 51 e 65 cm., nel quindicesimo mese 106, nel secondo anno 220. I diametri dello stomaco subiscono pure grandi variazioni nel neonato per effetto immediato dell'alimentazione; questi sarebbero, secondo i dati di GÜNZ (1), i seguenti: la lunghezza da 4 cm. diventa quasi 5; l'altezza, da una curvatura all'altra, da 1 cm. e mezzo diventa 2, ed il suo diametro, da avanti all'indietro, da 3 quarti di cm. diventa 2 cm.; secondo altri l'aumento di volume dello stomaco sarebbe: da 2 cm. e 7 mm. a 4 cm. e 5 decimillimetri, cui giungeva la maggiore lunghezza, passa questa ad avere 2 cm. e 92 decimill.; la larghezza, da un arco all'altro, da 1 cm. e 32 decimill. passa ad 1 cm. e 9, ed il suo diametro, dall'innanzi all'indietro, da 66 decimill. passa a 1 cm. e 98 decimill.; e finalmente la distanza da un orificio all'altro da 1 cm. e 76 decim. si riduce a 1 cm. e 32 decimill.

(1) VIERORDT, *Fisiologia del bambino*.

Volendo esporre un po' minutamente il risultato delle ricerche praticate su 67 cadaveri (embrioni e bambini di diversa età) sono costretto ripetere alcuni dati anatomici, da molto tempo già noti, per l'accordo che qualche mia conclusione ha con quanto fu già scritto da altri.

Il ventricolo, nei primordi della vita endouterina, rappresenta in un tutto il tratto intestinale un tubo rettilineo di calibro abbastanza uniforme, che comunica con la vescicola ombellicale. Da prima tutto il canale è applicato contro la colonna vertebrale primitiva mediante un piccolo mesentere, che è il primo rudimento del peritoneo intestinale. Indi la parte mediana si distacca dalla parte anteriore della colonna vertebrale, dov'era inserita, a guisa di un'ansa, accompagnata dal piccolo mesentere che va contemporaneamente sviluppandosi: e le ulteriori modificazioni hanno per scopo la formazione dello stomaco, dell'intestino tenue e del crasso. La parte superiore dell'intestino subito si dilata e rappresenta un serbatoio fusiforme a grande asse verticale, situato nella linea mediana e riunito sempre al rachide per mezzo di una breve ripiegatura della sua parte posteriore. Questa parte posteriore si dilata di più e costituirà più tardi il grande fondo cieco. Ben presto però il ventricolo subisce un movimento di rotazione di circa 90 gradi, per cui il margine posteriore si dirige verso sinistra e l'anteriore verso destra; e, oltre questo movimento di rotazione sul suo asse, il ventricolo s'incurva pure sui margini e l'estremità inferiore si porta in alto e a destra, il margine anteriore diventa concavo verso destra, ed il margine posteriore costituisce la grande curvatura. In quest'epoca si trovano già distinte le due estremità, la cardiaca e la pilorica, e così dopo il terzo mese della vita endouterina si può già delimitare una vera capacità ventricolare.

Il ventricolo va a poco a poco aumentando di capacità, senza cambiare di molto nella sua posizione, tranne i leggieri spostamenti dovuti all'aumento dei visceri addominali, e specialmente del fegato: questo si nota nel settimo, ottavo e nono mese della vita endouterina.

Dopo la nascita, avvenuta la respirazione e l'alimentazione, si osservano forti cambiamenti di posizione, forma e capacità. Lo stomaco disteso è spinto a deviare dalla sua posizione verticale, e la grande sua curvatura viene a formare un angolo più aperto col duodeno e meno ottuso coll'esofago; cosicchè nel neonato il grande asse del ventricolo è inclinato dall'alto al basso e da sinistra a destra; la grossa tuberosità è appena pronunziata ed il suo fondo è appena indicato.

La capacità aumenta bensì, ma non in modo regolare ed uniforme. Come si vede nella tabella n. 2, vi sono grandi differenze dal bambino nato prematuro al nato a termine, le quali non sono più così spiccate nelle prime ore e nella prima settimana di vita.

La capacità pare stia in un qualche rapporto con la statura e peso del neonato, quantunque vi siano *varietà* esclusivamente individuali.

Nei lattanti il ventricolo si trova situato quasi interamente nell'ipocondrio sinistro, a lato della colonna vertebrale, in direzione quasi verticale. Il suo grande arco è posto a sinistra, il piloro è in generale concavo e trovasi verso destra; perciò anche il grande epiploon, che si parte dalla grande curvatura, si trova quasi completamente a sinistra. La regione cardiaca si trova generalmente al margine inferiore della decima vertebra dorsale. Il ventricolo è limitato superiormente dal margine superiore della sesta costa, nella linea mammillare; dal bordo superiore della settima, nella linea ascellare anteriore. Esso è libero solamente per un piccolo tratto di forma quasi triangolare, limitato da una parte dall'arco costale e dall'altra dal margine sinistro del fegato, sempre molto voluminoso; in basso è del tutto ricoperto dal colon.

Il rapporto col colon è molto importante, e a me pare che dia la ragione della quasi impossibilità di distinguere talvolta se il timpanismo, che si ode alla percussione della regione epigastrica, è dovuto allo stomaco oppure al grosso intestino, e nello stesso modo se il *clapotage* che si riesce a produrre nella linea ombellicale trasversa o sotto di essa è prodotto dal ventricolo o dal colon trasverso.

Infatti è già noto, specie per le ricerche di LUSCHKA, TOLDT ed HENKE, che vi ha differenza fra il bambino e l'adulto nell'inserzione dell'intestino tenue e del mesenterio, differenza che proviene dal decorso obliquo che hanno il colon ascendente ed il trasverso, da destra ed in giù a sinistra ed in sopra, e quindi dal livello profondo della metà destra del fegato. Il punto d'inserzione del colon ascendente non esiste in vicinanza della colonna vertebrale, ma bensì all'altezza della prominente con cui l'estremità inferiore del rene sporge oltre la fossa iliaca. Il colon trasverso, molto mobile, incomincia sull'estremità inferiore del tratto discendente del duodeno. La linea d'inserzione del mesenterio, che tiene lassamente legato questo colon, ascende ancora ripidamente fra la metà superiore della radice del tenue e la inserzione sinistra del grande omento, sopra la curvatura del duodeno verso la testa del pancreas, indi passando lungo il margine inferiore del pancreas, che sporge ancora liberamente sulla parete posteriore, decorre orizzontalmente sull'estremità del duodeno verso la flessura sinistra.

Quindi per tale disposizione, senza che vi sia una dilatazione congenita o allungamento acquisito del colon (MYA, BERT, GENERSI, MARFAN, ecc.), succede che un meteorismo addominale, anche non molto sviluppato, fa intromettere spesso il colon trasverso del tutto al davanti dell'area gastrica.

Questo fatto potei io riprodurre nel cadavere, e farlo osservare a diversi colleghi dell'ospedale con una debole gonfiatura del colon.

La forma è molto varia, in generale è conica, cilindrica, con l'asse leggermente piegato e la base arrotondata, tale da presentare un orlo convesso la grande curvatura, ed un orlo concavo la piccola curvatura.

La grossa tuberosità o grande cul di sacco, accennata solo nel neonato, va sempre più pronunziandosi nel primo anno della vita; la piccola tuberosità, o piccolo cul di sacco, che continua con l'intestino dall'apertura inferiore, detta piloro, è spesso allungata, fusiforme. Ma la posizione e la forma del ventricolo, nel primo anno di vita, vengono talvolta modificate da una disposizione rara, ma che abbastanza frequente trovai negli altri bambini superiori di età. Essa è importante a conoscersi, perchè può contribuire a far credere a una dilatazione gastrica. Succede cioè che, o per disposizione congenita o forse dalla costrizione esercitata dai metodi di fasciatura barbari, la piccola curvatura si modifica in modo tale che la parte mediana discende, avvicinandosi così di più la regione cardiaca e la pilorica. Lo stomaco quindi appare più allungato, specialmente nella porzione pilorica, e ripiegato quasi su sè stesso, in corrispondenza della sua piccola curvatura, talmente che la grande curvatura, anche non molto pronunziata, discende più in basso, senza che in tali casi la capacità dell'organo si possa considerare come aumentata.

La capacità va sensibilmente aumentando dalla prima settimana della vita (V. tabella n. 2) senza che si possa verificare un rapporto diretto sulla statura e peso del bambino. Se si trova una capacità alquanto superiore ad alcune altre nelle stesse condizioni di età, peso e statura, questa non si deve certo considerare come anormale, perchè l'esame fatto in vita e dopo morte fecero escludere l'esistenza di una vera dilatazione gastrica.

Nei bambini che hanno oltrepassato il primo anno, sia per il diverso modo di alimentazione, sia per il vario sviluppo proprio dei visceri, inerente all'età, lo stomaco cambia ancora leggermente di posizione; nella forma poi

e nella capacità si osservano grandi modificazioni. L'area gastrica va continuamente ingrandendosi per la diminuzione del volume del fegato, relativamente al peso del corpo, e nello stesso tempo si abbassa leggermente, finchè a dieci o a dodici anni circa acquista il rapporto con la parete toracica e addominale che ha negli adulti.

Esso va pure assumendo la direzione leggermente obliqua che ha negli adulti. Il cardias si trova in generale in corrispondenza del corpo dell'undicesima vertebra dorsale.

Il piloro talvolta è abbassato, e lo stomaco tende a prendere una disposizione verticale, con un gomito esagerato alla porzione pilorica: in questi casi, quando vi si aggiunge maggiore accentuazione della grande curvatura, si può facilmente credere di essere in presenza di una dilatazione gastrica, se la determinazione volumetrica non provasse il contrario.

La forma del ventricolo è molto varia, e sebbene in generale col progredire dell'età si avvicinano a quella di cornamusa, che ha nell'adulto, pur tuttavia anche a quattro o a cinque anni si può trovare qualche volta lo stomaco che ha ancora la forma fetale, con la grande curvatura poco evidente, poco marcato il fondo cieco e la porzione pilorica molto allungata.

Talvolta esistono come specie di gavoccioli nella regione cardiaca e nella regione pilorica.

Trovai un solo ventricolo che presentava nella parte media una depressione circolare poco profonda, ed alla parte interna una ripiegatura alquanto sporgente, egualmente circolare. Tale disposizione divideva lo stomaco in due borse, una superiore o cardiaca, l'altra inferiore o pilorica, talmente da aversi uno stomaco veramente bilobato (V. tabella n. 3, n. 32). Questo ventricolo apparteneva ad un bambino morto per meningite tubercolare, con forte idrocefalo e denutrizione spiccata (1).

La capacità del ventricolo dopo che il bambino ha già oltrepassato il primo anno, quando cioè in generale è soggetto ad un'alimentazione mista, cresce molto rapidamente, finchè verso il decimo anno di età raggiunge la cifra media normale dell'uomo adulto. Quantunque vi siano grandissime varietà individuali, pure essa è in un certo rapporto diretto col peso generale e con la statura.

Le cifre rappresentate nella tabella n. 3 si possono considerare come molto simili alla media normale, tranne i numeri 50 e 62, che rappresentano forse più una megalogastria che una vera dilatazione gastrica. Ad esse quindi potremo riferirci prima di fare diagnosi di dilatazione gastrica, tanto più che le cifre date dal metodo volumetrico in vita si accordano con quelle ottenute sul cadavere.

Un fatto di cui mi meravigliai certamente, è di avere riscontrato tutt'altro che frequente la dilatazione gastrica nei bambini. Anzi, come risulta dalla tabella, in alcuni che presentarono tanto in vita che al tavolo anatomico segni gravi ed evidenti di rachitismo, la capacità del ventricolo era inferiore ad altri bambini di eguale età, peso e statura; e quei bambini in cui si trovò una capacità apparentemente elevata, non presentarono mai segni di disturbi gastrici accentuati. E così pure non trovai la capacità molto aumentata in quei bambini che soffrirono in vita gravi disturbi dello stomaco, o che presentarono segni evidenti di scrofola e tubercolosi.

(1) Le varie forme anomale del ventricolo furono fatte essiccare, e sono conservate nel Museo anatomo-patologico Riberi dell'ospedale San Giovanni.

Embrioni e neonati fino ad 1 anno d'età.

TABELLA N. 2.

N. d'ordine	Sesso	Età	Lunghezza	Peso	Causa della morte	Capacità Ventricolare	OSSERVAZIONI
			m.	kg.		cmc.	
1	masch.	Embrione di 5 mesi circa...	0.38	0.966	Aborto da causa ignota	3	
2	femm.	Mesi 7 di vita endouterina...	0.43	1.400	Idem	10	Proviene dall'Istituto ostetrico, con parto prematuro provocato.
3	masch.	M. 7 1/2 circa di vita endouter.	0.333	0.850	Idem	5	Idem.
4	"	Idem	0.364	1.050	Idem	10	
5	femm.	Mesi 8 1/2 di vita endouterina.	0.395	1.050	Idem	10	Proviene dall'Istituto ostetrico. Morì appena nata, dopo qualche atto respiratorio.
6	masch.	Mesi 9 di vita endouterina...	0.52	2.700	Morto durante il parto, asfittico	24	Proviene dalla R. Opera della Maternità.
7	"	Ore 6 di vita extrauterina...	0.49	2.600	Emorragia meningea e cefaloma da ipertrofia del timo	18	Proviene dalla R. Opera della Maternità. Il caso minuto fu da me descritto nel giornale "La Pediatria," 1896, N. 4.
8	"	Pochi minuti di vita extraut.	0.44	1.100	Debolezza congenita ed immaturità.	24	Proviene dall'Istituto ostetrico. Il cadavere ha aspetto atrepsico con pelle rugosa.
9	"	Idem	0.40	1.100	Idem	12	Proviene dall'Istituto ostetrico. Il cadavere è ben conservato e di bell'aspetto.
10	"	Poche ore di vita extrauter.	0.46	1.880	Immat. e debil. congenita. Atelectasia totale polmonare	38	Il bambino era asfittico e presentava appunto il reperto comune dell'asfissia.
11	femm.	Giorni 2 di vita extrauterina.	0.34	0.650	Debolezza congenita. Immat.	8.5	Proviene dall'Infanzia abbandonata. Aspetto meschino.
12	"	" 7	..	2.450	Idem	115	Proviene dall'Infanzia abband. Fu allattato da nutrice mercenaria.
13	masch.	" 8	0.49	2.016	Immaturità	35	Proviene dall'Infanzia abbandonata. La porzione pilorica allungata.
14	femm.	" 8	0.49	1.920	Idem	54	Infanzia abbandonata. Lo stomaco è spostato in basso: la grande curvatura sporge molto dal fegato.
15	masch.	" 8	0.50	4.200	Broncopolmonite	76	Proviene dall'Infanzia abbandonata.
16	"	" 11	0.54	3.280	Atelectasia polmonare	80	Proviene dall'Infanzia abbandonata. Il ventricolo è a pareti molto sottili.
17	femm.	" 21	..	3.100	Debolezza congenita. Immaturità	132	Proviene dall'Infanzia abbandonata. Il cadavere ha aspetto anemico e denutrito.
18	masch.	" 23	0.53	3.400	Idem	20	Proviene dall'Infanzia abbandonata.
19	"	" 26	0.43	1.400	Idem	18	Proviene dall'Infanzia abbandonata. Ventricolo con pareti spesse e porzione pilorica molto allungata. Poco evidente il fondo cieco.
20	"	Mesi 2 e giorni 4	3.250	Idem	70	Proviene dall'Infanzia abbandonata. Ventricolo irregolare; molto allungata la porzione pilorica. Poco evidente il fondo cieco.
21	femm.	" 5	0.512	3.200	Idem	100	Idem.
22	masch.	" 5	0.65	5.300	Bronchite capillare	185	Pareti sottili del ventricolo, con fondo cieco bene evidente.
23	"	" 8	0.70	7.080	Polmonite crupale	296	Bambino robusto. Fu allattato dalla madre. Non fece mai malattie gastro-intestinali. Il ventricolo è a pareti sottili. Evidente il fondo cieco.
24	"	" 11	0.75	..	Difterite	110	Bambino ben conformato. Non fu mai ammalato di affezioni gastroenteriche.
25	femm.	" 12	0.75	..	Idem	420	Ventricolo a pareti sottili. La bambina non soffrì mai di affezioni gastroenteriche.

TABELLA N. 3.

Bambini dall'età di 1 anno fino a 12 anni.

N. d'ordine	Sesso	Età	Lunghezza	Peso	Causa della morte	Capacità ventricolare	OSSERVAZIONI
			m.	kg.		cmc.	
26	femm.	Anni 1 e mesi 1.....	0.70	..	Difterite	150	Proviene dalla sezione difterici, ospedale S. Giovanni. Il ventricolo è di configurazione e posizione regolare.
27	"	" 1 " 6.....	0.83	7.5	Meningite tubercolare. Caseificazione ghiandole bronchiali	430	Cadavere profondamente anemico. Ventricolo a pareti sottili. Proviene dall'ospedale Cottolengo.
28	masch.	" 1 " 6.....	0.85	8	Trauma ad un arto	110	Bambino di aspetto robusto. Ventricolo di configurazione e posizione regolare.
29	"	" 1 " 6.....	0.67	4	Polmonite. Idrocefalo	110	Cadavere denutrito. Proviene dall'Infanzia abbandonata.
30	femm.	" 2.....	0.80	..	Difterite	370	Ventricolo a pareti spesse; appena accennato il fondo cieco, lungo.
31	"	" 2.....	0.82	8.10	Tubercolosi polmonare	120	Ventricolo a pareti spesse, irregolare; alquanto a bisaccia con gavoccio vicino al cardias.
32	masch.	" 2.....	0.80	8	Meningite tubercolare	180	Ventricolo bilobato; pareti sottili. Proviene dall'ospedale Cottolengo.
33	"	" 2 e mesi 5 1/2....	0.77	..	Rachitismo pronunciato. Idrocefalo. Meningite tubercolare	350	Ventricolo in posizione normale. Cadavere anemico e denutrito. In vita presento disturbi gravi dell'apparato gastroenterico.
34	"	" 2 " 6.....	0.87	10.500	Difterite	320	Non soffrì mai disturbi gastroenterici in vita. Morì nella sezione difterici all'ospedale S. Giovanni.
35	"	" 2 " 6.....	0.85	10.100	Idem	280	Idem.
36	femm.	" 2 " 6.....	1.10	12.700	Idem	510	Ventricolo in posizione normale, a pareti alquanto sottili. Bambina bene sviluppata. Non soffrì mai in vita disturbi gastrici.
37	masch.	" 2 " 9.....	0.87	6	Tubercolosi polmonare	140	Bambina di aspetto meschino e rachitico generalmente. Proviene dall'Infanzia abbandonata. Ventricolo a pareti spesse, appena accennato il fondo cieco dello stomaco.
38	"	" 3.....	0.92	10.500	Difterite	470	Proviene dalla sezione difterici dell'ospedale. Bambino bene sviluppato. Non soffrì mai disturbi gastrici.
39	"	" 3.....	1.03	13.800	Idem	450	Idem.
40	"	" 3.....	0.88	10.500	Idem	95	Ventricolo a pareti spesse. Appena accennato il fondo cieco. Bambino di aspetto robusto. Non ebbe mai disturbi gastrici gravi.
41	"	" 3.....	1.10	13	Idem	300	Ventricolo regolare ed in posizione normale.
42	femm.	" 3.....	0.860	7.200	Tubercolosi polmonare	235	Ventricolo a pareti sottili.
43	masch.	" 3.....	0.980	11.800	Difterite	600	Bambino di aspetto robusto. Non soffrì mai di affezioni gastriche gravi. Il ventricolo è a pareti sottili, in posizione normale. Bene evidente il fondo cieco.
44	femm.	" 3 e mesi 1.....	0.93	11.700	Idem	170	Ventricolo a pareti molto spesse, con il fondo cieco appena accennato, completamente coperto dal fegato. Il bambino è di aspetto robusto. Non soffrì mai affezioni gastriche gravi.
45	masch.	" 4 " 2.....	0.95	12	Idem	510	Ventricolo a pareti sottili. Bene evidente il fondo cieco.
46	"	" 3 " 3.....	0.60	5.500	Idrocefalo. Rachitismo diffuso	75	Ventricolo a pareti spesse, allungato; appena accennato il fondo cieco. Il cadavere proviene dall'Infanzia abbandonata e presenta tutti gli arti fortemente deformi da rachitismo: la grande fontanella è ancora membranosa.
47	"	" 3 " 6.....	0.97	..	Difterite	380	Ventricolo a pareti sottili, evidente il fondo cieco e molto allungato nella porzione pilorica. Non soffrì in vita di affezioni gastriche enteriche.

Bambini dall'età di 1 anno fino a 12 anni.

segue TABELLA N. 3.

N. d'ordine	Sesso	Età	Lunghezza	Peso	Causa della morte	Capacità ventricolare	OSSERVAZIONI
			m.	kg.		cmc.	
48	masch.	Anni 3 e mesi 6.....	1.02	14	Difterite	180	Bambino di aspetto robusto. Non fu mai ammalato di stomaco. Il ventricolo è a pareti spesse; è appena accennato il fondo cieco dello stomaco. La parete pilorica è molto lunga.
49	"	" 3 " 7.....	0.86	7.200	Tubercolosi polmonare	235	Proviene dall'ospedale Cottolengo. Il ventricolo è a pareti sottili e conserva la forma fetale.
50	femm.	" 4.....	0.93	..	Difterite	710 *	Bambina di aspetto robusto. Non soffrì mai di affezioni gastroenteriche gravi. Il ventricolo è a pareti sottili ed arriva alla linea ombellicale trasversa, coperto dal colon. Fu sempre nutrita grossolanamente.
51	masch.	" 4.....	1.01	17.50	Idem	320	Bambino robusto. Il ventricolo è regolare per forma e posizione.
52	femm.	" 4 e mesi 7.....	0.97	10.5	Idem	130	Bambina di aspetto robusto; non fece mai malattie. Il ventricolo è a pareti molto spesse; è appena accennato il fondo cieco dello stomaco; la porzione pilorica è molto lunga.
53	masch.	" 5.....	0.97	..	Idem	410	Bambino robusto. Non fu mai ammalato. Il ventricolo ha configurazione regolare.
54	femm.	" 5.....	1	..	Idem	450	Bambina robusta. Non fu mai ammalata. Il ventricolo è a pareti sottili e accenna ad una bilobazione nella porzione pilorica.
55	masch.	" 5.....	0.98	11.600	Idem	400	Il ventricolo è di conformazione regolare.
56	femm.	" 5.....	1.07	11.400	Meningite tuberculare. Tubercolosi. Miliare diffusa	470	Bambina di sviluppo regolare; non ebbe mai affezioni gastroenteriche. Proviene dalla Clinica generale. Il ventricolo è di conformazione regolare.
57	"	" 5 e mesi 6.....	1.10	14.600	Difterite	500	Bambina di sviluppo regolare. Non fu mai ammalata. Ventricolo di conformazione regolare.
58	masch.	" 6.....	1.12	9.700	Idem	350	Non fece mai malattie gastrointestinali. Il ventricolo è a pareti spesse; lungo ed appena accennato il fondo cieco.
59	"	" 6.....	0.99	15	Idem	500	Nulla di particolare all'esame anamnestico ed obbiettivo.
60	femm.	" 6.....	1.14	16.100	Tubercolosi polmonare e meningea	520	Proviene dall'ospedale Cottolengo. Nulla di particolare all'esame anamnestico ed obbiettivo. La tuberculosi si sviluppò in modo acuto, in piena salute.
61	masch.	" 7.....	1.12	18.5	Difterite	280	Non fece mai malattie gastroenteriche. Il ventricolo è a pareti molto spesse, fusiforme; è appena accennato il fondo cieco.
62	"	" 7.....	1.13	18.7	Idem	1210 *	Bambino robusto; non fece mai malattie gastrointestinali. Il ventricolo è di conformazione regolare, a pareti sottili.
63	"	" 7 e mesi 6.....	1.10	11.300	Meningite tuberculare	490	Proviene dalla sezione del dott. Alvazzi, ospedale S. Giovanni. Il bambino è alquanto gracile, ma non ebbe mai disturbi gastroenterici. Il ventricolo è a pareti spesse ed è poco marcato il fondo cieco. Il fegato ed il colon coprivano completamente il ventricolo.
64	"	" 10.....	1.40	22.300	Idem	1300	Proviene dall'ospedale S. Giovanni. Non ebbe mai malattie gastrointestinali. La meningite esordì in modo acuto.
65	femm.	" 11.....	1.40	26	Difterite	1450	Bambina robustissima. Morì in pochi giorni. Ventricolo in posizione normale.
66	masch.	" 12.....	1.48	23.9	Meningite tuberculare	1485	Il ventricolo è in posizione normale; bene evidente il fondo cieco.
67	"	" 10.....	1.25	19.40	Scottatura estesa	1050	Il ventricolo è di forma e posizione normale.

Volendo riassumere alcune conclusioni principali (1) che risultano da queste mie ricerche, posso brevemente affermare:

1. Tutti i mezzi usati finora per la diagnosi di dilatazione gastrica nei bambini sono insufficienti di per sè per fare tale diagnostico. L'esistenza del rumore di guazzamento lungo la linea ombellicale trasversa e al di sotto di essa non parla in favore dell'esistenza di una gastroectasia, essendo esso dato spesso dal colon trasverso per la disposizione sua speciale nei bambini e dell'inserzione del suo mesenterio. Il metodo volumetrico del prof. FORLANINI, associato alla percussione ascoltata, dà invece giusto criterio sulla capacità e posizione del ventricolo, come risulta dagli esami fatti sui bambini viventi e sui cadaveri.

2. La posizione, la forma e la capacità dello stomaco si modificano grandemente nei primi mesi della vita endouterina; le modificazioni sono maggiori appena stabilitasi la respirazione e l'alimentazione del neonato; e dopo che il bambino ha oltrepassato il primo anno d'età, finchè verso il decimo anno la posizione, la forma e la capacità sono eguali a quanto si verifica nell'adulto. La posizione del cardias nei bambini lattanti è generalmente al corpo della decima vertebra dorsale, più tardi corrisponde alla vertebra sottostante. La grande curvatura, che si fa solo evidente dopo il primo anno, si può trovare fino alla linea ombellicale trasversa ed anche al di sotto, senza che la capacità dell'organo sia aumentata. La forma è molto irregolare specialmente nei lattanti, ed anche nei bambini di 3 o 4 anni si può qualche volta trovarla eguale a quella dei neonati. La capacità è molto variabile non solo secondo l'età, ma secondo anche gl'individui, però si mantiene abbastanza in rapporto diretto col peso e con la statura del bambino. La capacità, che è appena accennata nell'embrione di tre mesi, verso il settimo mese di vita endouterina è di 10 cmc. per salire a 25 nel feto a termine. Indi sale rapidamente nella seconda settimana di vita a 70-80 cmc., a due mesi è solo 100, e ad un anno è di 150, con oscillazioni fino a 420. Dopo il primo anno cresce rapidamente, e a due anni è in generale di 300 cmc., con oscillazioni fino di 510. A tre anni è di 400 cmc. con aumento fino a 600. L'aumento non è molto pronunciato nel quarto, quinto, sesto e settimo anno di età, potendosi osservare talvolta la stessa capacità dei bambini di tre anni; finchè solo a 10, 11, 12 anni si hanno rispettivamente le capacità di 1300, 1450, 1485 cmc., con variazioni individuali molto spiccate, specialmente nei primi anni di vita.

3. La dilatazione gastrica nei bambini di qualunque età è molto rara, e pare che sia un fatto tutt'altro che costante nei rachitici, scrofolosi e tubercolosi.

Solo quando si riscontri la capacità del ventricolo molto superiore ai dati segnati dalle tabelle pei bambini di eguale età, peso e statura, e la posizione dell'organo molto abbassata, associata a disturbi gravi dell'apparato digerente, si potrà parlare di dilatazione gastrica; ma si dovrà sempre ricordare che vi sono grandissime varietà individuali anche in condizioni perfettamente fisiologiche.

(1) Le conclusioni di queste ricerche vennero comunicate alla R. Accademia di Medicina di Torino il 3 luglio 1896.

III.

LABORATORIO DI FISILOGIA DELLA R. UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

diretto dal prof. P. ALBERTONI

Solubilità e assorbimento del fosforo bianco
incluso in vari organi e tessuti di animali viventi

per il dott. RAFFAELE GURRIERI

libero docente di Medicina legale nella R. Università di Bologna

“ Quantunque moltissimo sia stato scritto, moltissimo sia stato sperimentato ed osservato nell'interesse dell'avvelenamento prodotto dal fosforo, pur tuttavia siamo ben lungi dal possedere una storia completa del medesimo. „

Così cominciava, circa 31 anni or sono, l'importante memoria *Dello avvelenamento prodotto dal fosforo* il dott. RANIERI BELLINI, professore di Tossicologia sperimentale nel R. Istituto Superiore di Firenze.

D'allora ad oggi l'anatomia patologica e la tossicologia hanno fatto progressi grandissimi, pur tuttavia l'asserzione del prof. BELLINI si può dire, fino ad un certo punto, ancor vera rispetto a una forma speciale di assorbimento del fosforo e dei veleni in generale.

Il quesito primo che si era proposto il prof. RANIERI BELLINI riguardava l'assorbimento del fosforo. Egli cercò di risolverlo introducendo pezzetti di fosforo bianco sotto la cute di conigli, dopo avervi praticato un'incisione. Passati alcuni giorni (5-6 al più), visto che l'animale sopravviveva, riapriva la ferita e trovava il fosforo ancora del volume e del peso uguale a quando lo aveva introdotto. Quindi concludeva:

“ Possiamo ritenere per dimostrato che il fosforo, allo stato solido, posto nel tessuto cellulare non è sensibilmente assorbito, e forse non lo è perchè non è sensibilmente solubile nell'acqua, e quindi nei liquidi acqueo-salini che bagnano continuamente il tessuto cellulare con il quale io posi in contatto i pezzetti del fosforo. „

Questo lavoro diede luogo però a una discussione tra l'autore e il professore SERAFINO CAPEZZUOLI, ma non è qui il caso di rilevare le osservazioni fatte allora da quest'ultimo.

Certo si è però che l'idea che il fosforo solido non venga assorbito dal tessuto sottocutaneo è rimasta in molti come cosa provata, tanto che anche nella recente opera: *Tossicologia moderna* di ADOLFO MUCCIOLI (1), trovo scritto che “ introducendo un pezzetto di fosforo sotto la cute, per la sua relativa insolubilità nell'acqua e nei liquidi interstiziali non viene assorbito, e non spiega alcuna notevole azione chimica speciale da farlo riescire irritante. „

L'A. ammette però che il fosforo sotto la cute “ determina la degenerazione grassa degli elementi anatomici adiacenti, „ e aggiunge “ essere degno di nota che il fosforo può stare lungamente sotto la pelle, esservi alla fine

(1) MUCCIOLI ADOLFO, *Tossicologia moderna*. Manuale di Patologia e Terapia tossicologica. Roma, tip. della Camera dei Deputati, 1895.

assorbito e dar luogo a degenerazione grassa degli organi interni senza che il connettivo sottocutaneo mostri la benchè menoma traccia di suppurazione. „

È già noto che il fosforo somministrato in pezzetti viene non di rado per qualche tempo tollerato a dosi che sarebbero più che mortali, e ciò perchè l'animale se ne libera o col vomito, o con l'emissione tra le feci, prima che di questo fosforo abbia potuto sciogliersene e assorbirsene la quantità necessaria a dare effetti tossici (1). Il fosforo così emesso è stato trovato del peso pressochè uguale a quello che era al momento dell'introduzione.

Questi fatti a me già noti mi hanno invogliato a riprendere lo studio dell'assorbimento del fosforo solido non solo sotto la cute, ma anche entro i vari organi dell'animale.

Due sono state le serie delle esperienze: l'una fatta su topi bianchi, l'altra sopra cani.

Anzitutto mi preme notare che nessuno di quanti hanno usato il fosforo sotto la cute ha mai notato la morte dell'animale; ciò dipendeva dal fatto che gli sperimentatori, veduto che con una dose di fosforo più che mortale l'animale dopo 5-6 giorni non dava segni di deperimento, ritornavano sulla ferita per vedere che cosa era avvenuto del fosforo, e trovando i pezzetti ancora intatti li rimuovevano dal posto e traevano affrettatamente la conclusione che il fosforo non fosse solubile, nè assorbibile dai tessuti se non veniva introdotto nell'organismo sciolto in qualche sostanza.

La verità invece si è che il fosforo sotto cute porta tutte le conseguenze dell'avvelenamento proprio del fosforo e la morte dell'animale. È semplicemente questione di tempo, poichè, come vedremo, il fosforo si scioglie e viene assorbito molto lentamente.

HARTMANN (2), sotto la direzione di BUCHHEIM, ha trovato che 110 grammi di bile a 38° 5' C. sciolgono gm. 0.02424 di fosforo in 64 ore, e 100 grammi d'acqua, nelle stesse condizioni, ne sciolgono gm. 0.000227.

Veniamo ora alla prima serie dei nostri esperimenti fatti su topi bianchi.

A) *Fosforo bianco in pezzi sotto la cute del collo.* — Un pezzetto di fosforo del peso di un centigramma venne messo sotto la cute del collo di ciascun topo praticando un'incisione, chiusa poi con un punto di sutura.

Topi in esperimento	Peso anterior e all'avvelenamento	Durata della vita	Peso dopo morte
1°	gm. 113	giorni 29	gm. 85
2°	„ 99	„ 18	„ 91
3°	„ 95	„ 7	„ 89
4°	„ 74	„ 4	„ 70

Alla necropsia, fatta il giorno stesso in cui i topi venivano trovati morti, la ferita fu trovata sempre ben cicatrizzata senza alcuna traccia di pus. In tutti, meno che nel 1°, il fosforo venne trovato nel posto ove era stato messo, innidiato in una capsula formatasi attorno, e di cui parleremo dopo. Nel 1° topo il fosforo era migrato alquanto distante, e si era incapsulato sulla cartilagine dell'orecchio sinistro. Tutti i pezzettini di fosforo avevano il volume pressochè uguale a quando furono introdotti. Non si poteva notare la differenza di peso, in quanto che sopra al fosforo vi era stipato del tessuto necrotizzato, il quale non si poteva togliere senza diminuire contemporaneamente un poco il peso del fosforo, il che avrebbe tratto sempre in errore.

(1) SCHUCHARDT, in MASCHKA, vol. II, pag. 220 della trad. ital.

(2) *Zur acuten Phosphorvergiftung.* Inaug. Diss. Dorpat., 1866. V. pure in MASCHKA, vol. II, pag. 212 della trad. ital.

L'animale nei primi tre giorni è allegro, mangia bene ed aumenta di peso, poi il peso comincia a diminuire e l'animale perde la consueta vivacità.

Noi possiamo dunque vedere che il fosforo sotto la cute viene assorbito, e porta seco la morte dell'animale in un tempo più o meno lungo, che varia in questo primo gruppo di topi da 4 a 29 giorni.

In tutti gli organi dei 4 topi vi era la degenerazione grassa già nota, dovuta al fosforo, più intensa in quelli che più avevano vissuto.

B) Fosforo bianco in pezzi nel peritoneo. — Praticato un taglio lungo la linea alba, e inciso il peritoneo, venne introdotto un pezzetto di fosforo di 1 centigramma in ciascun topo. L'operazione venne fatta con tutte le regole antisettiche.

Topi in esperimento	Peso anteriore all'avvelenamento	Durata della vita	Peso dopo morte
1°	gm. 77	giorni 4	gm. 73
2°	" 84	" 2	" 84
3°	" 83	" 2	" 82
4°	" 87	" 8	" 84

Alla necropsia nessuno dei topi presentò traccia di peritonite; la ferita era bene cicatrizzata. Nel 1°, 2° e 3° topo il fosforo fu trovato fra gl'intestini, leggermente aderente all'omento, ricoperto di un materiale bianco giallastro, che, guardato al microscopio, risultava in gran parte un accumulo di globuli bianchi in dissoluzione. Nel 4° topo il pezzetto di fosforo venne trovato incapsulato in alto nel fegato, vicino al legamento epato-diaframmatico. Anche in questi topi tutti i visceri erano in preda a degenerazione grassa.

C) Fosforo bianco in pezzi nel fegato. — Praticato un largo taglio lungo la linea alba, e messo allo scoperto il fegato, s'impianò nella massa epatica, praticando una piccola incisione col bisturi, un pezzetto di fosforo di un centigramma per topo. La ferita venne chiusa con tutte le regole antisettiche.

Topi in esperimento	Peso anteriore all'avvelenamento	Durata della vita	Peso dopo morte
1°	gm. 83	giorni 6	gm. 80
2°	" 64	" 6	" 59
3°	" 64	" 7	" 62

Alla necropsia la ferita era cicatrizzata completamente; anche qui nessuna traccia di peritonite, il fosforo venne sempre trovato incapsulato nel parenchima epatico e la ferita alla superficie del fegato completamente cicatrizzata. La forma e il volume del fosforo erano uguali a quando venne introdotto. Vi era degenerazione grassa in tutti gli organi, spiccatissima poi nel fegato.

D). Fosforo bianco in pezzi nel cervello. — Praticata una breccia nella calotta cranica, sempre nella stessa posizione, il fosforo venne introdotto nella sostanza cerebrale, nel lobo sinistro. La ferita venne chiusa come di regola.

Topi in esperimento	Peso anteriore all'avvelenamento	Durata della vita	Peso dopo morte
1°	gm. 106	giorni 18	gm. 109
2°	" 78	" 18	" 82
3°	" 117	" 21	" ?

Alla necropsia la ferita esternamente era cicatrizzata, all'interno nessuna traccia d'infezione. Nel punto dove fu innestato il fosforo si vedeva una macchia giallastra, rotondeggiante, di qualche millimetro di diametro. Fatto un taglio su questa, si trovò il fosforo con attorno il cervello tenero, di un colore giallastro. Tutti i visceri dell'animale erano al solito in degenerazione grassa.

Il secondo gruppo di esperienze comprende dieci cani: in due il fosforo è stato messo nel peritoneo, in uno nel fegato, in uno nella milza, in uno nel cervello e in cinque nelle ghiandole tiroidi. Dirò poi, in fine, di questo gruppo con fosforo nelle tiroidi.

Il fosforo messo nei tessuti fu di 1 centigramma ogni chilogramma di

peso d'animale, eccettuato che per le tiroidi, nelle quali il fosforo era uguale per tutti i cani: 5 centigrammi

Il pezzetto di fosforo venne messo in tutti i tessuti nel modo che abbiamo descritto per i topi. Per la tiroide, messa allo scoperto la glandola da ambo i lati, si fece col bisturi una piccola incisione lungo l'asse longitudinale, e con una pinzetta s'innestò in ciascun lobo il pezzetto di fosforo, lasciando poi libera la glandola. Si procedè quindi alla sutura come si pratica dopo la tiroidectomia.

Cani in esperimento	Organi in cui è stato posto il Ph.	Peso anteriore all'avvelenamento	Durata della vita	Peso dopo morte
1°	Peritoneo	kg. 6.000	giorni 48	kg. 4.000
2°	"	" 12.500	" 67	" 8.000
3°	Fegato	" 9.500	" 52	" 7.200
4°	Milza	" 6.500	" 142	" 5.500
5°	Cervello	" 17.500	" 125	" 12.000
6°	Tiroide	" 13.500	" 31	" ?
7°	"	" 9.000	" 54	" 5.000
8°	"	" 8.000	" 110	" 5.000
9°	"	" 6.000	" 63	" 5.000
10°	"	" 5.000	" 30	" 3.000

Alla necropsia non si è mai trovata alcuna traccia d'infezione in nessun animale. Lo stesso quadro già noto della degenerazione grassa si trovava in tutti gli animali. I pezzettini di fosforo un po' diminuiti di volume venivano sempre ritrovati bene incapsulati negli organi in cui erano stati messi. La capsula era data da un tessuto connettivale molto resistente alla periferia, mentre nella parete interna il tessuto andava necrosandosi quanto più s'avvicinava al fosforo.

Dando uno sguardo ora al primo gruppo contenente le esperienze fatte sui topi, noi possiamo vedere che gli animali sono morti nell'ordine seguente:

1°	i topi che avevano il fosforo nel peritoneo
2°	" " nel fegato
3°	" " nel tessuto sottocutaneo
4°	" " nel cervello.

Lo stesso ordine si conserva anche se calcoliamo la durata della vita in rapporto al peso dell'animale, fatto quest'ultimo uguale a 100.

Alcuni casi però sembrano allontanarsi da quest'ordine, come il topo che ha vissuto 8 giorni col fosforo nel peritoneo, nel quale però trovai, come si è visto, che il fosforo si era andato ad incapsulare nel fegato; e la durata della vita di questo animale è simile a quella dei topi nei quali il fosforo è stato posto nel fegato.

Non vi è armonia nelle cifre che rappresentano la durata della vita dei topi che avevano il fosforo sotto cute, mentre si aggruppano così bene tra loro le cifre delle altre serie.

Però anche qui vi è da notare che nel topo che ha vissuto 29 giorni col fosforo sotto la cute del collo, il pezzettino del veleno fu trovato incapsulato sulla cartilagine dell'orecchio.

Quale è ora la ragione di questo diverso modo di comportarsi del fosforo nei diversi organi?

Quale è la rapidità di assorbimento dei vari tessuti?

Qui entrano in giuoco molti fattori. Anzitutto il fosforo nei tessuti, mentre necrotizza attorno a sé il tessuto su cui posa, provoca una rapida neoforma-

zione di tessuto connettivo, entro al quale esso resta incapsulato. Ora dalla maggiore o minor proprietà che hanno i singoli organi a formare più o meno rapidamente questa capsula connettivale attorno al fosforo, e dall'ingrossarsi più o meno di questa neoformazione, dipende la maggiore o minor quantità di fosforo assorbito in una unità di tempo e passato in circolo.

Così noi vediamo morire innanzitutto i topi che hanno il fosforo nel peritoneo; qui infatti il fosforo, non trovando forse un punto fisso per i movimenti peristaltici degli intestini e per il moto dell'animale, non arriva a incapsularsi subito e completamente, così che tutta la parte che si scioglie viene rapidamente assorbita e l'animale muore in breve tempo.

Quando il fosforo è nel fegato, benchè trovi una irrigazione tanto copiosa e venga a contatto subito col sangue a causa della ferita prodotta per inserirlo, così che dovrebbe essere rapidamente sciolto e assorbito, vediamo invece che gli animali vivono molto di più di quelli che hanno il fosforo nel peritoneo. Ora bisogna tenere molto a calcolo in questo caso che il fegato è un potente svelenatore del sangue, quindi tutto il fosforo disciolto nei primi giorni, e che rappresenta la maggior quantità assorbita in brevissimo tempo, viene dal fegato ancora sano neutralizzato, oppure trattenuto. Intanto si forma intorno al fosforo una capsula molto spessa, e così il solvimento come l'assorbimento del fosforo diminuisce, per cui l'animale può sopravvivere ancora alcuni giorni.

Non è facile spiegare la diversità grandissima che si ha nella durata della vita degli animali con fosforo sotto la cute. Anche qui dipende dalla posizione in cui si mette il fosforo e dalla rapidità maggiore o minore che ha il tessuto, su cui posa, di reagire e di formare attorno al veleno la capsula più o meno spessa che ne diminuisca l'assorbimento; dipende dall'essere più o meno irrigato il tessuto, oltre che dalla differenza e resistenza individuale propria di ogni animale. Così noi vediamo uno dei topi vivere 29 giorni; ora, in questo animale il fosforo si trovava sopra una cartilagine, ossia sopra un tessuto non irrigato e poco assorbente.

Un altro topo ha vissuto solo 4 giorni, e tale breve durata di vita potrebbe spiegarsi coll'essersi trovato il fosforo non subito sotto la cute, ma nel tessuto muscolare.

Più difficile ancora a spiegarsi è la lunga durata in vita dei topi che avevano il fosforo nel cervello. Questi animali non solo hanno durato a lungo a vivere, ma, a differenza degli altri, non hanno perduto di peso. E pure tutti i loro organi sono stati trovati alla necropsia in degenerazione grassa, nè più nè meno che negli altri.

Passiamo ora alla serie dei cani.

In questi animali il fosforo è stato posto nel peritoneo, nel fegato, nella milza, nel cervello e nella tiroide.

Stando alla tabella riportata più avanti, vediamo che la durata della vita segue quest'ordine:

1°	cani col fosforo	nella tiroide
2°	"	" nel peritoneo
3°	"	" nel fegato
4°	"	" nel cervello
5°	"	" nella milza.

Bisogna però rammentare che per il fegato, la milza e il cervello non si ha che un sol cane, e due per il peritoneo. Le conclusioni tuttavia sono uguali a quelle delle serie de' topi.

Qui abbiamo in più le esperienze sulla milza e sulle tiroidi, che hanno dato una durata di vita massima e minima.

La milza, oltre alla influenza complessa che ha sui veleni bacterici (1), può darsi possa partecipare alla eliminazione o trasformazione anche di altri veleni. Sappiamo inoltre che essa ha una grande rapidità nella cicatrizzazione delle ferite che la interessano.

La formazione del tessuto cicatriziale in quest'organo essendo rapidissima, il fosforo quindi ben presto si è trovato chiuso in una capsula molto resistente, attraverso la quale il passaggio del veleno doveva essere molto lento.

Interessantissimi sono stati i cani cui fu posto il fosforo nelle tiroidi.

Come ho dimostrato in altro lavoro (2), la tiroide subisce alterazioni istologiche e funzionali grandissime negli avvelenamenti comuni da fosforo.

Il fosforo, messo in questi casi direttamente nell'interno delle due tiroidi di ciascun animale, disturbava subito la funzione di questa glandola impedendo quasi del tutto la formazione della sostanza colloide; oltre a ciò il fosforo si trovava entro un tessuto molto irrigato, a contatto della sostanza colloide, e quindi forse in posizione da essere più facilmente sciolto e rapidamente portato in circolo.

L'impedita o diminuita funzionalità della tiroide, il veleno entrato in circolo, agiscono rapidamente su tutta l'economia dell'animale, per cui si vengono ad avere massime perdite di peso in un tempo minimo in confronto agli altri animali avvelenati col fosforo in altri organi.

Ho creduto bene di riassumere qui queste osservazioni da me fatte intorno all'assorbimento e al comportarsi del fosforo solido nei vari organi. Ritengo che lo studiare il modo di comportarsi dei veleni portati in natura direttamente nei singoli organi sia utile, e questo metodo possa dare buoni risultati nello studio dei vari veleni.

I veleni sono già stati portati in tutte le parti del corpo e si è studiato la proprietà d'assorbimento di quasi tutti i tessuti (3), ma sempre, tranne che per la via gastroenterica, usando di un veicolo, ossia sciogliendo i veleni in qualche liquido o in qualche grasso, e portando poi queste soluzioni nei singoli organi per mezzo di iniezioni, frizioni o di bagni, come ha usato PISENTI per le milza.

Non credo però che nessuno, eccettuato il RANIERI BELLENI e pochi altri che esperimentarono col fosforo sotto cute per verificarne l'assorbimento o l'azione caustica, abbia ancora portato i veleni chimicamente puri, senz'altra manipolazione, direttamente nell'interno dei singoli organi o a contatto dei singoli tessuti, per vederne poi le conseguenze e studiarne, come ho tentato, i risultati.

(1) Veggansi per ciò gli studi di KOURLOW, MARTINOTTI e BARBACCI, ROGER, BURDAK, SOUDAKWITCH, e la comunicazione fatta ultimamente alla Société de Biologie di Parigi (giugno 1896) da COURMONT e DUFFAU.

(2) GURRIERI R., *Azione del fosforo sulla ghiandola tiroide*. Rivista sperimentale di Freniatria e di Med. leg., 1896, vol. XXII, pag. 462.

(3) BOUCHARD. *Traité de Path. gén.*, tomo I, pag. 835-848.

IV.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI PARMA

diretto dal prof. G. INZANI

Ricerche batteriologiche ed istologiche nel noma

per il dott. **PIETRO GUIZZETTI**, aiuto*(Continuaz. e fine vedi n. 9)*

Aggiungo il quarto caso di noma, che ho dovuto mantenere separato a causa della diversità dei risultati batteriologici.

Pattini Angiolina, 2 anni. Entra all'ospedale il 25 novembre 1895 coi sintomi di una bronchite, che si ritiene di natura tubercolare. Verso il principio di dicembre i medici si accorgono di un'ulcerazione alla faccia interna della guancia destra, a fondo gangrenoso. Quasi contemporaneamente compare un color bruno da gangrena all'angolo labbiale destro, che di lì nello spazio di una settimana si estende a tutta la guancia corrispondente.

Muore addì 15 dicembre.

Io non vidi che il cadavere. La necropsia l'eseguii a 24 ore dalla morte, ma siccome il cadavere era stato conservato ad una temperatura vicino a 0°, così non presentava ancora nessun segno di putrefazione.

Il cadavere era assai denutrito. La gangrena era estesa a quasi tutta la guancia destra. All'indentro, cogliendo tutto il labbro superiore, si estendeva fin contro il naso, in alto arrivava sotto l'occhio, rispettando appena la palpebra inferiore, e in addietro raggiungeva una linea verticale calata dall'estremo esterno del sopracciglio. Essa interessava la guancia a tutto spessore ed appariva più estesa verso la mucosa, dove ciò era possibile. Le ghiandole linfatiche sottomascolari corrispondenti erano grosse come fave.

Degli altri organi gli apici polmonari erano seminati da gruppi di tubercoli grigi, le ghiandole mesenteriche caseificate, il miocardio pallido, la milza di volume doppio della norma, di color grigio e di consistenza normale; il fegato ed i reni anemici.

Ricerche batteriologiche. Le eseguii solamente alla necropsia e le limitai al confine fra la gangrena e il tessuto conservato, facendo gl'innesti da un punto intermedio fra la pelle e la mucosa. Sempre le più rigorose regole asettiche. Così preparai: 1. una serie di piastre con gelatina al 10 % e quattro tubi avvoltolati col metodo di Esmarch; 2. con gelatina e glucosio 1 % due tubi sotto idrogeno col metodo di Fraenkel, sempre avvoltolati alla Esmarch; 3. con agar e glicerina 4 % ancora una serie di piastre e otto tubi inclinati a largo becco, di cui due ancora sotto idrogeno.

Col succo sempre del confine della gangrena allestii un buon numero di preparati per distensione sui vetrini. Levato poi con metodo asettico un pezzo del confine stesso, ne inoculai tre animali.

Risultato delle colture e degl' innesti sugli animali. Nelle colture in agar e glicerina si svilupparono delle colonie, che fin dal principio mi colpirono per la loro somiglianza con quelle del bacillo della difterite. Esse in tutte le colture erano numerosissime, in più della metà erano sole, e nelle altre erano accompagnate da poche colonie di *stafilococco piogene albo* o di *stafilococco piogene dorato*. Soltanto nell'acqua di condensazione dei tubi sotto idrogeno si vedevano delle corte catene di *streptococchi*.

Nelle colture in gelatina, che erano tenute in un ambiente che non superava mai i 20° centigr., le colonie simili a quelle del bacillo della difterite non si svilupparono, e di conseguenza, meno in due piastre, comparvero poche colonie date dallo *stafilococco piogene albo* e dallo *stafilococco piogene aureo*. Solamente in una piastra vidi tre colonie di *proteus vulgaris* ed una di *bacillus mesentericus vulgaris*.

La ricerca delle specie batteriche la completai negli animali inoculati col tessuto del noma. Essi furono i seguenti:

1. Un piccione di 500 gm. Fu inoculato sotto la cute del petto con $\frac{1}{2}$ cmc. di tessuto gangrenoso. Sul sito si formò un'intumescenza come una fava rossa, dolente, che in tre settimane scomparve. Non vi fu gangrena, nè io feci colture da questo animale.

2. Un coniglio di 1300 gm. Inoculato sotto la cute del dorso con $\frac{1}{2}$ cmc. di tessuto del noma, morì dopo tre giorni. Al sito d'innesto presentava un ascesso largo 2 cm., da cui colle colture in agar e glicerina ottenni buon numero di colonie degli *stafilococchi piogeni aureo ed albo*, ed un grandissimo numero di colonie di *streptococchi*. Non ottenni il bacillo della difterite. Dal cuore e dai visceri nessun microrganismo.

3. Una cavia di 500 gm. Fu inoculata sotto la cute del dorso con $\frac{1}{2}$ cmc. di tessuto gangrenoso. Si formò sul sito un ascesso grosso come una noce. Dopo otto giorni lo spaccai colle dovute cautele e ne feci piastre in agar e glicerina, e in gelatina e innesto, in molti tubi a becco di clarino degli stessi mezzi e di siero di sangue coagulato e in brodo di carne. Numerosi preparati dal pus sui vetrini. A quest'ora io era sicuro che il bacillo rinvenuto colle colture nel cadavere era quello della difterite, e per questo diedi il massimo sviluppo alle ricerche sulla cavia nell'intento di scoprirlo. Invece non lo trovai, mentre ebbi in grandissimo numero le colonie di *streptococco* e in numero discreto quelle di *stafilococco dorato e bianco*. La cavia guarì.

Riassumendo e trascurando il *proteus vulgaris* ed il *bacillus mesentericus vulgaris*, in questo caso rinvenni quattro specie microbiche, che pel numero delle colonie andavano in questo senso: 1. il bacillo della difterite, copiosissimo; 2. lo *stafilococco piogene aureo*, molto più raro; 3. lo *stafilococco piogene albo*, più raro ancora; 4. gli *streptococchi*, che nell'uomo parevano più rari di tutti, mentre erano divenuti copiosissimi negli animali.

Tanto per accennare ad alcune delle proprietà delle tre ultime specie nominate, dirò che gli *streptococchi* non intorbidavano il brodo, ed al secondo trasporto morirono. Nel brodo poi formavano delle catene di non più di 10-12 elementi. I due *stafilococchi piogeni* intorbidavano il brodo e davano le colonie tipiche sull'agar, sulle patate e sulla gelatina. Questa restava fusa molto lentamente; nei tubi l'aureo in tre mesi non ha fuso due centimetri e l'albo nemmeno uno.

Bacillo della difterite. Ne ho fatto la diagnosi batteriologica completa, e per i caratteri più importanti ripetei le prove parecchie volte. Qui però non

riporto che i dati principali e quelli soprattutto pei quali si scostava alquanto dall'ordinario bacillo difterico. Questo, perchè non ho precisamente lo scopo di giustificare la mia diagnosi, giacchè chiunque avesse avuto una pratica anche limitata del bacillo della difterite, nel vedere i preparati e le colture, non poteva più rimanere in dubbio.

È un bacillo immobile, piuttosto corto, giacchè nei preparati in balsamo misura in media $2\ \mu$ e confrontandone i preparati è all'incirca $\frac{1}{3}$ più corto del comune bacillo difterico. Ora è diritto ed ora un po' ricurvo, come a parentesi, o piegato in modo meno regolare; ha estremi arrotondati, e qualche volta, specialmente nell'agar, ne presenta uno, e più di rado tutti e due un po' rigonfiati come a pera o come a ciliegia. Non ha capsula, nè spore. Nei mezzi nutritivi liquidi si raggruppa ora a palizzata, ora con quel disordine caratteristico che nei preparati microscopici aiuta a riconoscere il bacillo difterico quasi nello stesso grado con cui ad occhio nudo serve la forma delle colonie. Si colora bene colla fucsina fenica, col bleu alcalino di Loeffler e anche col metodo di Gram, col quale ultimo però alcuni bacilli impallidiscono sensibilmente.

Riguardo ai caratteri colturali sull'agar glicerinato si hanno le colonie più caratteristiche della difterite, rotonde, sollevate verso il centro, il quale per trasparenza appare più opaco; il colorito è bianco, con lievissima sfumatura giallognola. Quando le colonie sono lontane le une dalle altre, raggiungono fino il diametro di 7 millimetri. Nell'agar per puntata non si ha nessuno sviluppo di gas. Nella gelatina sotto 20° , anche dopo prove ripetute, non ho mai osservato nessuno sviluppo nemmeno dopo settimane, mentre sull'agar e glicerina l'ho osservato fra 20° e 22° . Nel brodo dopo 2-3 di appaiono alla superficie delle piccole scaglie, che poi si congiungono a formare una membranella incompleta, che è friabile al punto, che appena toccando il tubo si spezza e scende a briciole verso il fondo; il liquido al disotto è quasi limpido. Dopo un mese tutta la membranella superficiale è calata al fondo, salvo un sottile anello, che è aderito alla parete; il liquido è limpido; sul fondo vi è un deposito discretamente abbondante, bianco-sporco, granuloso. Nel brodo il bacillo è vivo ancora dopo cinque mesi dall'innesto. La reazione del brodo muta pochissimo; dal 4° al 12° giorno pare che divenga acida, ma in grado così leggero, che in qualche tubo si resta incerti, poi diviene alcalina e al 25° - 30° giorno lo è notevolmente e lo resta sempre.

Nel latte germoglia benissimo senza coagularlo.

Sulle patate sterilizzate senza alcun trattamento lo sviluppo è incerto. Sulle patate, rese alcaline con soluzione di carbonato di soda $\frac{1}{2}\%$, dopo 24 ore di termostato si ha una zollicina evidente, che in capo ad una settimana è larga fin mezzo centimetro ed ha un colore bianco gialliccio. Sulle patate, rese lievissimamente acide con una soluzione diluitissima di acido lattico, nessuno sviluppo.

Per l'indolo adoperai la soluzione di peptone (1% e 2%) e di cloruro di sodio (0.50%) in acqua distillata e ripetei le prove con quattro peptoni di provenienza diversa (Witte di Rostock, Kayser di Milano, Erba, ed uno di provenienza ignota). Col peptone Witte di Rostock nessuna reazione fino al 3° giorno di termostato; al 5° giorno col solo acido solforico nessun mutamento; aggiungendo

anche la soluzione di nitrito di potassa e scaldando *si ha un color roseo debole, ma sicuro*; a freddo tale tinta non comparisce che dopo due ore. *Al 10° giorno si ottiene una tinta carnicina, la quale però in seguito non cresce più. Cogli altri peptoni ho veduto comparire la tinta rosea al 3° e fino al 2° giorno dall'innesto.*

Fino a poco tempo fa si riteneva che il bacillo della difterite non desse indolo; ultimamente PALMSKI ed ORLOWSKY (¹⁰) trovarono che ne produceva nel brodo peptonizzato, però la reazione non cominciava a comparire che durante la terza settimana. Col bacillo però di cui io descrivo le proprietà, la formazione dell'indolo incomincia molto tempo prima.

Riguardo al potere patogeno osservai quanto segue:

In una piccola cavia di 100 gm. innestai sotto cute, in una piccola tasca, due grosse anse di coltura in agar di una settimana. Sul sito si formò dapprima una tumefazione mal circoscritta, che scomparve, lasciando al suo posto un ascessolino poco più grosso di un pisello, che si riassorbì in circa tre settimane.

Ad una caviolina di 150 gm., ad un coniglio di 800 gm. e ad un piccione di 500 iniettai sotto la cute ad ognuno 3 cmc. di coltura in brodo di 10 giorni. La cavia presentò un ascesso grosso come mezza nocciola, che scomparve in circa 20 giorni, e degli altri due il solo piccione presentò sul sito una moderata tumefazione con rossore, la quale scomparve in meno di una settimana.

Con coltura in brodo vecchia di tre mesi innestai: 1. una caviolina di 150 gm. con $\frac{1}{4}$ cmc.; 2. un coniglio di circa 800 gm. con 1 cmc; 3. un piccione di 450 gm. con 1 cmc., e nessuno ne risentì danno, nè localmente, nè in generale.

Di conseguenza si trattava di un *bacillo con potere patogeno lievissimo per la cavia, più lieve ancora per il piccione, nullo per il coniglio, il quale per la sua lunghezza e pel complesso di caratteri morfologici e colturali doveva essere assegnato alla varietà breve del bacillo difterico.*

Ricerche istologiche e dimostrazione dei microrganismi nei tessuti. Usai gli stessi metodi e seguii gl'identici criteri di cui parlai sopra per i casi precedenti. I tessuti erano stati conservati solamente in alcool assoluto. Nel tessuto nomatoso i tagli li eseguii in tre punti diversi e sempre in modo che comprendessero la zona di passaggio dalla gangrena alla parte vitale.

Per ciò che riguarda il lato istologico, ad esser breve dirò che trovai le identiche alterazioni che descrissi negli altri casi. Cercando con insistenza pareva che qui nel campo gangrenato i vasi, più di frequente che nei casi precedenti, fossero chiusi da un trombo di reticolo fibrinoso e non da un trombo granuloso; così pure col metodo Unna-Taenzer si vedevano ancora alcune fibre elastiche forse più numerose nello stesso territorio gangrenato, specialmente nelle pareti vasali, ma erano differenze così leggiere, che potevano essere più apparenti che reali.

Cercai in modo speciale se vi erano le alterazioni che si riscontrano nella difterite. In questa, sotto la neo-membrana e sotto la parte necrosata, vi è una striscia d'infiltrazione parvicellulare, ora più ora meno estesa, ma sempre notevolmente più estesa di quanto avea osservato attorno alla gangrena nei tre casi precedenti; di più, nella difterite gli elementi di questa zona, come del resto i leucociti anche in organi lontani (rene, fegato, ecc.), presentano dei fatti assai spiccati di frammentazione nucleare. Or bene, nel caso in

questione vi era pressappoco quanto ho osservato nei tre casi precedenti, e quindi sia l'infiltrazione parvicellulare che la frammentazione nucleare erano meno forti che nella difterite.

Anche le ricerche dei batteri non presentarono delle differenze indubbiamente sicure sui casi già esposti. Col metodo di Gram, nel tratto di gangrena più lontano dai tessuti vitali e che appariva manifestamente in sfacelo, si coloriva una quantità veramente enorme di micrococchi mescolati a bacilli relativamente scarsi. I micrococchi per la massima parte erano o sparsi o in ammassi; qua e là però si vedevano anche delle lunghe catenule avvolte a gomito. Fra i bacilli (i soliti bacilli grossi senza rapporto di distribuzione colla gangrena) ve ne erano alcuni pochi raccolti a gruppi, che per questo e per le dimensioni si accostavano alquanto a quelli della difterite; anch'essi però mancavano nella zona di gangrena, che stava a ridosso dei tessuti vitali. In questa zona, col metodo di Gram, s'intravedevano in alcuni punti dei bacilli, ma per vederli bene bisognava ricorrere, come nei casi precedenti, al metodo di Weigert per la fibrina. Con questo metodo i *detti bacilli, pel grande numero, per la disposizione nei tessuti, pel rapporto colla parte vitale, non presentavano differenze coi bacilli fini del confine della gangrena nei casi sovraesposti. Anche per la forma e dimensioni in gran parte erano simili a quelli; però ve n'erano alcuni che sotto quest'aspetto si scostavano alquanto. Questi erano curvi come una mezza parentesi, avevano gli estremi arrotondati, e nel complesso erano leggermente più corti, giacchè raggiungevano a stento i 3 μ . Essi erano piuttosto rari ed erano sparsi, per cui non presentavano il raggruppamento dei bacilli difterici. Con questo si trattava pur sempre di differenze leggiere, su cui non potrei, con una certa sicurezza, fondare nessuna separazione, tanto che se non vi fosse stato il reperto delle culture, per queste sole differenze avrei finito per aggiungere anche questo caso ai precedenti.*

Ho cercato se nelle ghiandole linfatiche e nella milza vi fossero quelle alterazioni istologiche che vi s'incontrano nella difterite e di cui mi occupai anch'io ⁽¹¹⁾ in altre mie ricerche. Orbene, nelle ghiandole linfatiche sottomascellari (ne tagliai cinque) vi erano dei centri caseosi con cellule giganti alla periferia, *ma non vi trovai nessuna delle alterazioni della difterite. Così pure non ne rinvenni nessuna nella milza, la quale presentava i corpuscoli di Malpighi perfettamente normali.*

In questo caso mancava davvero il bacillo di Babes e di Zambilovici? A tale domanda non potrei rispondere in modo assoluto, giacchè quando in questo caso io feci le colture, mi erano ignote ancora le ricerche dei due autori citati, e si può anche supporre che quel bacillo vi fosse stato ed io l'avessi trascurato. Devo però dire che di quanto ho fatto allora io ne scrissi delle note lunghe e dettagliate, e ciò sia per le colture fatte dal cadavere, come per quelle provenienti dagli animali innestati col tessuto del noma, e che in quelle note non vi è nessun fatto che accenni al bacillo di Babes; aggiungo a questo che nemmeno la memoria non mi ricorda nulla sul di lui proposito, e ciò mentre il detto bacillo per le sue qualità vitali difficilmente potrebbe sfuggire. Ma di più io conservo ancora delle colture fatte allora dal cadavere e dagli animali, e in esse non trovo nessun segno della presenza del bacillo di Babes e Zambilovici.

Letteratura.

(¹) FRORIEP, Chirurg. Kupfertafeln. Tafel 438 und 439, 1844.

(²) STRUEH, *Ueber Noma und deren Pilze*. Inaug.-Dissertation, Göttingen, 1872.

(³) RANKE, *Zur Aetiologie und pathologischen Anatomie des nomatösen Brandes*. Vortrag, gehalten in der psychiatrischen Section der Naturforscherversammlung zu Wiesbaden. Jahrbuch für Kinderheilkunde, 1888.

(⁴) SCHIMMELBUSCH, *Ein Fall von Noma*. Deutsche medicinische Wochenschrift, n. 26, p. 516 e seguenti, 1889.

(⁵) ROSSI, *Ricerche batteriologiche sul noma*. Riforma Medica, vol. 3°, p. 459 e seguenti, 1892.

(⁶) BABES et ZAMBILOVICI, *Recherches sur le noma*. Annales de l'Institut de Pathologie et de Bactériologie de Bucarest, p. 277 e seg., 1895.

(⁷) SANFELICE, *Sull'azione patogena dei blastomiceti, come contributo all'etiologia dei tumori maligni*. Il Policlinico, p. 208, 1895.

(⁸) ABBA, *Manuale di microscopia e di batteriologia*, p. 121, 1895.

(⁹) CAMPANA, *Ancora del bacillo leproso sviluppatosi in tentativi di coltura di noduli di lebbra tubercolare*. Rif. med., vol. 2°, p. 50, 1893.

(¹⁰) PALMINSKI u. ORLOWSKI, Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde, n. 11, 1895.

(¹¹) GUIZZETTI, *Sulla setticoemia secondaria nella difterite*. Il Policlinico, n. 11, 1895.

(¹²) CORNIL et BABES, *Les bactéries*, vol. 1°, p. 90.

(¹³) VIGNAL. Archives de Physiologie, volume VIII, p. 186 e seguenti, 1886, e vol. X, p. 295 e seguenti, 1887.

(¹⁴) BIONDI, Zeitschrift für Hygiene. Bd. 2, p. 194 e seguenti, 1887.

(¹⁵) GALIPPE et VIGNAL, *Note sur les microorganismes de la carie dentaire*. Journal des connaissances médicales, p. 90, 1889.

(¹⁶) MILLER. Deutsche medicinische Wochenschrift, n. 35 e 48, 1884, e n. 8, 1886.

(¹⁷) MILLER, *Die Mikroorganismen der Mundhöhle*. Leipzig, 1889.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE.

Le figure le ho disegnate tutte e tre colla camera lucida di Oberhäuser. Distanza del prisma oculare cm. 10.

Fig. 1. Taglio al confine della gangrena del 3° caso di noma, colorito col metodo di Weigert per la fibrina. Rappresenta una tramezza connettivale cinta da tessuto adiposo. A, tessuto gangrenato privo di nuclei e con qualche fascio ialino. La punteggiatura più scura rappresenta i bacilli. B, lungo cumulo di bacilli a forma di onda addossato al confine del tessuto vitale. C, tessuto vitale. Oc. della camera lucida di Oberhäuser, ob. 3, Koristka.

Fig. 2. Questo disegno riproduce a forte ingrandimento un punto mediano del preparato precedente, là dove si passa dalla gangrena al tessuto vitale, e mostra come i bacilli scompaiono appena si entri nel tessuto vitale. A, estremo limite del tessuto gangrenato pieno di bacilli. B, inizio del tessuto vitale nel quale i bacilli scompaiono. Oc. della camera lucida di Oberhäuser, ob. $\frac{1}{12}$ immers., omog. Koristka.

Fig. 3. Taglio della gangrena del 1° caso di noma, colorito ancora col metodo di Weigert per la fibrina. Il punto disegnato si trova completamente nel tessuto gangrenato, per questo è privo di nuclei; è però lontano di poco dal confine del tessuto vitale ed è costituito da tessuto adiposo, con tramezze connettivali più spesse. I bacilli affatto simili a quelli del caso 3° non li ho riprodotti che in parte, per lasciar più chiaro il disegno. Oc. della camera lucida Oberhäuser, ob. $\frac{1}{12}$ immer., omo. Koristka.

Diritti di proprietà riservati. — *L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel POLICLINICO o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.*

Fig. 1.

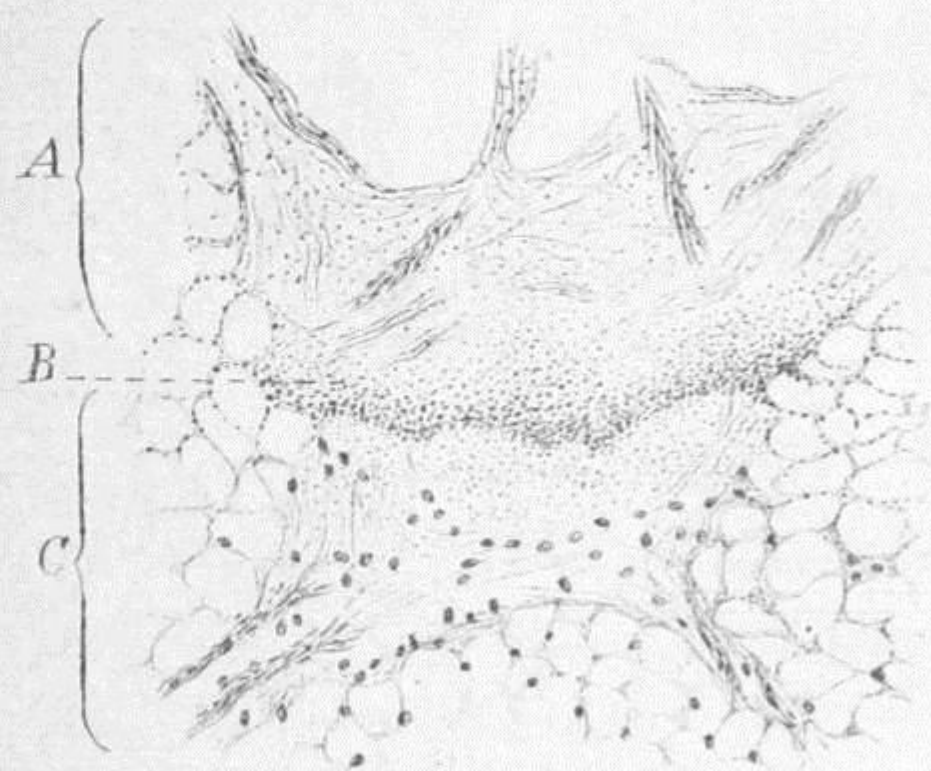


Fig. 2.

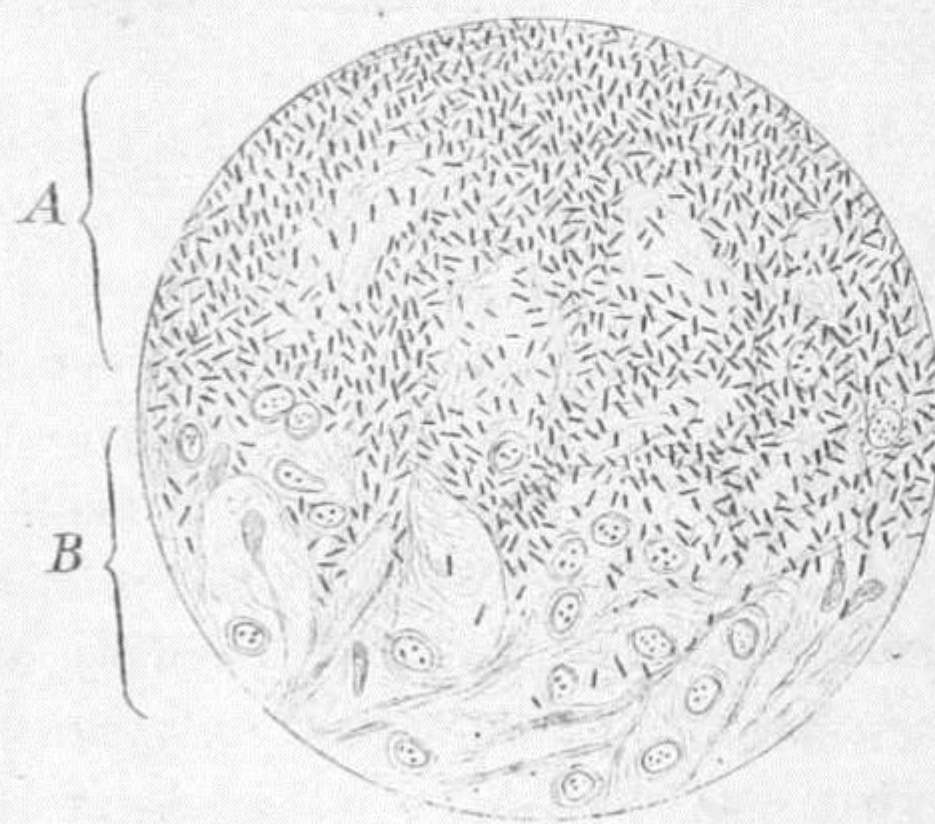
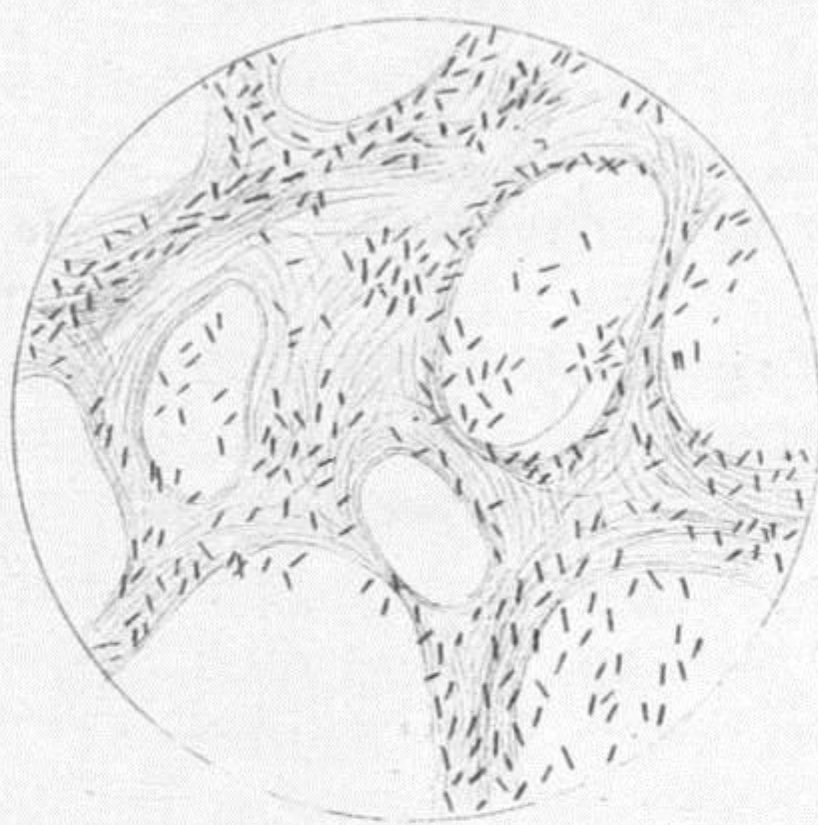


Fig. 3.



IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I. Dott. V. Ascoli - *Sull'iperleucocitosi digestiva.* — II. Dott. Costanzo Zenoni - *Ricerche cliniche sull'affaticamento muscolare dei diabetici.*

I.

R. ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DI ROMA

diretto dal prof. GUIDO BACCELLI

Sull'iperleucocitosi digestiva.

Studio di fisio-patologia per il dott. V. ASCOLI, aiuto clinico

I molteplici e recenti studi sul comportamento dei globuli bianchi nel sangue circolante, dimostrandone la complessità, hanno reso necessario di modificare la nomenclatura, anzi d'introdurre parecchi nuovi termini. Io reputo indispensabile, per la retta interpretazione del lavoro, definire subito il significato in cui adopero i vocaboli fondamentali.

Per *leucocitosi* intendo il contenuto del sangue in globuli bianchi, lo stato leucocitotico del sangue, qualunque esso sia.

Con le denominazioni *ortoleucocitosi*, *iperleucocitosi*, *ipoleucocitosi* designo gli stati del sangue, in cui, con i mezzi di analisi in uso, viene contato, nel sangue circolante alla periferia, un numero di *ordinari* leucociti rispettivamente *normale*, *superiore* od *inferiore* al normale. Così si può rimanere nel campo obbiettivo dei fatti da studiare, senza includere nelle parole adoperate alcuna presunzione esplicativa.

I nomi di *iperleucocitosi* ed *ipoleucocitosi* sono stati adoperati nello stesso senso anche da recenti autori, specie tedeschi (GOLDSCHIEDER e JACOB) ⁽¹⁾. Ho, come ognuno intende, spostato il senso della parola *leucocitosi*, che molti adoperano tuttora a designare l'aumento dei leucociti nel sangue. Mi ha spinto la necessità logica delle cose; non smania di novità.

L'*iperleucocitosi* è adunque l'aumento, più o meno temporaneo, degli ordinari globuli bianchi nel sangue circolante alla periferia. Gli ordinari leucociti non crescono sempre e tutti nella stessa proporzione. Ciò è legato in gran parte alle cause onde l'aumento proviene.

Qui non voglio parlare delle *iperleucocitosi* in genere, ma limitarmi a quella soltanto che viene provocata dai fenomeni digestivi. Basteranno adunque le brevi nozioni suesposte per entrare difilato in argomento.

A giustificare l'opportunità del mio studio è sufficiente riporti poche parole del recentissimo e completo trattato del GRAWITZ sulla *Patologia del sangue* ⁽²⁾: "Lo studio della forma più frequente di leucocitosi, cioè la leucocitosi digestiva, è interessante, perchè ci fa scorgere le differenze di opinioni dei singoli autori e le difficoltà di spiegare fenomeni così spesso osservati."

Io tratterò appunto la genesi di questa *iperleucocitosi* e la sua importanza clinica.

I. Genesi dell'iperleucocitosi digestiva.

La formazione del sangue è in intimo rapporto con l'alimentazione. Il sangue è l'intermediario della nutrizione, in quanto accoglie le sostanze elaborate dall'intestino e le distribuisce agli organi cui servono; riceve dall'intestino e da tutti gli organi i principî eterogenei inutili o dannosi, e li porta alle vie di eliminazione, tentando di risparmiare solo le parti utili e tendendo a riguadagnare con ogni mezzo la sua composizione chimica e morfologica normale. Esso è in vivace e continua trasformazione.

Ogni ingestione di cibo provoca, in modo variabile secondo la quantità e secondo la qualità, mediante i necessari processi di secrezione, assorbimento ed assimilazione, uno scambio così attivo nella crasi sanguigna, che la leucocitosi non può sottrarvisi.

Questo concetto logico è ormai confermato con i dati di fatto raccolti in numerose ricerche esatte e di facile controllo.

È stabilita l'esistenza d'una iperleucocitosi digestiva fisiologica.

Veniva negata da GRANCHER, da MALASSEZ, da BOUCHUT e DUBRISAY, da HALLA, e più recentemente (1889) anche da REINECKE; era considerata rara da PATRIGEON. La costanza onde ora si riesce a verificare il fenomeno induce a far dipendere i risultati negativi dei suddetti autori da mala disposizione della ricerca. Anzitutto non erano per nulla rigorosi nella determinazione della leucocitosi a digiuno; poi non aspettavano il tempo sufficiente perchè la iperleucocitosi si verificasse; inoltre, non stabilivano la quantità e la natura del cibo più adatto a provocare l'aumento dei leucociti nel sangue esaminato.

Della schiera di coloro che hanno contribuito a trovare la leucocitosi digestiva fanno parte nomi eccelsi: NASSE, VIRCHOW, MOLESCHOTT (coi suoi scolari DE TOMA, MARFELS e DE PURY) e HIRT. Poi LORANGE, DUPRIÉ, SÖRENSEN, V. JAKSCH, SAMUEL, PÉE, GRÄBER, REINERT, LIMBECK, R. MÜLLER, HOFMEISTER, POHL, NEUMEISTER, RIEDER, SCHULTZ e TSCHISTOWITSCH ⁽³⁾ hanno meglio determinato talune particolarità del fenomeno. Lo stesso HAYEM, che prima la negava, ammette fin dal 1889 l'esistenza dell'iperleucocitosi digestiva ⁽⁴⁾.

Non pretendo di aver citato tutti coloro che hanno confermato questo fenomeno fisiologico, come stimo superflua un'esposizione cronologicamente ordinata dei fatti messi in evidenza da ciascuno dei citati autori. Invece riuscirà più proficuo riferire, circa le singole questioni, i fatti e le vedute più salienti.

*
* *

Una questione, che si direbbe pregiudiziale, si rapporta all'esistenza di oscillazioni individuali, indipendenti dall'alimentazione.

Tali oscillazioni costituivano il luogo di rifugio alle vedute degli autori che negavano l'iperleucocitosi digestiva, specialmente di GRANCHER e REINECKE ⁽⁵⁾. Ma esse sono riconosciute da tutti i ricercatori esatti, primo tra gli altri REINERT ⁽⁶⁾, e dallo stesso RIEDER ⁽⁷⁾. REINERT, numerando i suoi globuli bianchi per 7 giorni di seguito, trovò, al mattino a digiuno, cifre oscillanti tra 6375 e 5559. Neanche dalle ricerche sue afferma il RIEDER risultare differenze molto notevoli.

La variabilità delle cifre ottenute nello stesso soggetto può doversi a molte cause, che qui basterà appena accennare per non incorrere in digressioni troppo lunghe:

a) *Disturbi vasomotori*. Basta pensare alla distribuzione vascolare eccentrica dei leucociti, alla più debole velocità di corso, alla maggiore leggerezza, per convincersi degli effetti decisivi indotti da ogni variazione nel lume vascolare, nella pressione e velocità del sangue;

b) *La quantità di linfa esistente nella parte punta*. La massa ematica che noi esaminiamo essendo costituita (OTTO) ⁽⁸⁾ da sangue di capillari, venule e arteriole, e dalla linfa interstiziale, la mescolanza variabile può fare diversi i risultati numerici;

c) *La labilità dei leucociti*. Pur non ammettendo con AL. SCHMIDT e i suoi scolari che $\frac{1}{10}$ dei leucociti si distrugga, mentre il sangue fuoriesce dalla puntura; non si può escludere che una piccola scomparsa di leucociti ci sia, e che questa, e per la varia mescolanza e per la rapidità della sortita e per il volume della goccia, non si mantenga costante;

d) *Gli errori inevitabili delle numerazioni*. Essi, pur usando tutte le precauzioni e l'identità del metodo, non si escludono. Il POGGI, nella clinica del MURRI, ha ripetuto lo studio delle cause e dei limiti di questi errori, con larghe ricerche e critica fina ⁽⁹⁾. Noi, seguendo le regole date dal RIEDER — diluizione al 20° in acido acetico ($\frac{1}{3}$ 0/0), conta di 800 quadratini del Thoma-Zeiss, che non presentino tra loro differenza superiore a 4-5 globuli — non abbiamo ragione di mostrarci diffidenti quanto lui circa il valore da darsi alle numerazioni, purchè, s'intende, bene eseguite. Contando un numero di quadratini doppio di quello contato dall'HAYEM e dal POGGI, poichè *l'errore di una enumerazione sarà tanto più piccolo quanto più grande sarà il numero dei corpuscoli contati* (formola di ABBE), noi possiamo calcolare l'errore di molte determinazioni in condizioni identiche di analisi — in uomini e in animali — a circa 10-14 0/0, invece del 20 0/0 ammesso da HAYEM e del 18.88 0/0 trovato da POGGI. Con ciò, evidentemente, si attenua solo il limite dell'errore: esso rimane, e rimangono le critiche fatte, specialmente dal POGGI, all'enumerazione dei corpuscoli del sangue circolante.

Variazioni nell'istesso individuo si trovano adunque normalmente e fuori dell'influenza del pasto: in parte preesistono verosimilmente nel sangue, in parte si devono al modo di trarre il liquido per la numerazione e in parte al metodo d'esame. I diversi fattori possono elidersi o sommarsi, mostrando più o meno grandi le differenze. Comunque, esse oscillano ora in più ora in meno, ma sempre entro limiti stretti.

Deviazioni da una cifra primitiva, molto forti o ripetutamente osservate nello stesso senso, stanno ad indicare l'intervento di qualche fattore che modifichi la crasi del sangue.

Questa virtù modificatrice viene dalla maggior parte degli autori recenti riconosciuta a molte cause; tra le altre, anche alla digestione.

*
* *

Per verificare facilmente se e quanto l'alimentazione influisca sulla leucocitosi, e per studiare il decorso delle eventuali modificazioni e la funzione di singoli fattori, noi dobbiamo anzitutto fissare il metodo di ricerca.

La quantità assoluta dei leucociti per mm³ oscilla negli adulti sani tra 6000 e 9000: la media, quale si ricava dalle esatte determinazioni di THOMA, HALLA, TUMAS, GRÄBER, v. LIMBECK, REINECKE, REINERT, HAYEM, BOUCHUT e DUBRISAY, SCHULTZ e RIEDER (¹⁰) è 7600 (). Variazioni di circa 2000 al disopra e al disotto di questa cifra media rimangono nei limiti normali: dipendono in parte dallo stato di nutrizione e dall'ordinaria vittitazione. La leucocitosi varia adunque assai estesamente (4000), secondo gl'individui; ma in ogni individuo le oscillazioni individuali, indipendenti dai pasti, non sono molto larghe (RIEDER, REINERT).*

Per saggiare la iperleucocitosi digestiva occorre quindi, dopo un digiuno di 10-15 ore, fissare il numero dei globuli bianchi del soggetto, somministrargli poi un certo alimento, e determinare a brevi intervalli le variazioni che la leucocitosi subisce nelle 4-8 ore successive. Così si conosceranno bene le particolarità del fenomeno.

Se il numero dei globuli bianchi del sangue, dopo il pasto, s'altera tanto da sorpassare i limiti dell'errore di osservazione, che noi, per evitare di dar peso a fatti incerti e malsicuri, potremo fissare a 17-18 %, o se le alterazioni, pur non essendo così gravi, piegano costantemente verso un senso determinato, allora potremo ammettere un rapporto di causa ad effetto tra la digestione e le modificazioni leucocitotiche.

L'iperleucocitosi si stabilisce caso per caso, volta per volta, sulla cifra dei leucociti nel digiuno; è relativa a questa.

Non sarebbe nè esatto nè pratico servirsi di una differenza fissa tra il numero dei leucociti dopo e prima del pasto, per affermare l'esistenza dell'iperleucocitosi. È assai preferibile basarsi sopra l'aumento percentuale superiore agli errori d'osservazione (17-18 %). Quantunque siano ancora scarse le ricerche condotte con metodo così determinato, pure da quelle fatte con indirizzo simile si sono ricavate non poche conoscenze sulle particolarità più salienti dell'iperleucocitosi digestiva.

Il più importante fattore di essa è il soggetto sul quale la ricerca si compie. Date le condizioni stesse in cui si deve cercare l'aumento di globuli, sembrerà affatto naturale che non sia stato osservato nei lattanti (uomini e cani) e nella prima età della vita, quando non si fanno veri pasti. Una volta che i bambini mangiano a intervalli, l'aumento dei leucociti dopo il pasto è più forte (JAKSCH, RIEDER) che negli adulti. In questi, VIRCHOW e poi SAMUEL asseriscono ch'esso si trova dopo ogni pasto. NASSE, MOLESCHOTT con gli scolari DETOMA, MARFELS, DE PURY (su sè stesso), e LIMBECK, HOFMEISTER, MÜLLER, RIEDER e, in via subordinata, anche SCHULTZ, ammettono che si sviluppi dopo un pasto ricco, di sostanze albuminoidi in ispecie. La stasi sanguigna per

(*) Questa è la media delle medie di SCHULTZ e RIEDER.

Malgrado quasi tutte queste determinazioni siano anteriori al 1890, pure in molti libri e trattati appaiono molte incertezze e divergenze sul numero assoluto dei leucociti: non solo si continua nel brutto vizzo di rapportarlo semplicemente a quello delle emazie, ma si dà tuttora spesso l'antico rapporto dei globuli bianchi ai rossi $\frac{1}{350}$, mentre se si deduce dalle suddette cifre esatte esso scende a $\frac{1}{670}$, oscillando tra $\frac{1}{555}$ e $\frac{1}{833}$ (SCHULTZ).

disturbi generali di circolo (RIEDER) non modifica la leucocitosi digestiva. Circa la frequenza con cui si verifica, RIEDER non ha potuto concludere, da ricerche esatte su 23 adulti a vitto misto, se non che *dopo il pasto generalmente avviene un aumento di corpuscoli bianchi nel sangue circolante*: opinione cotesta che collima con quella molto più esplicita già emessa da LIMBECK, che la *leucocitosi* (leggi *iperleucocitosi*) *digestiva esiste, ma che non si riscontra in ogni individuo, e in uno e medesimo individuo non dopo ogni pasto* ⁽¹²⁾. Questa verità vedremo confermata dalle ricerche da noi ripetute più volte sugli stessi soggetti.

Per quanto nei cani l'aumento dei corpuscoli bianchi nella digestione sia particolarmente intenso, neppure in essi è costante: POHL l'ha visto mancare spesso nei cani vecchi, in quelli alimentati a poco a poco e in quelli ben pasciuti, nei quali il numero dei leucociti fosse già alto prima dell'esperienza. Cifre alte sui cani ottennero anche SCHULTZ e RIEDER e noi. Sulla leucocitosi digestiva nei cani smilzati ritorneremo nell'esposizione delle nostre ricerche speciali.

Negli erbivori, secondo il più degli autori, tra gli altri anche POHL, la leucocitosi della digestione si comporta in modo tutt'affatto differente che nell'uomo e nei carnivori ⁽¹³⁾. Non si avrebbe aumento.

Risultato negativo ebbe pure RIEDER, introducendo nello stomaco d'un coniglio 180 gm. di sangue defibrinato: i globuli bianchi non hanno presentato sensibili variazioni numeriche, e l'animale morì, dopo l'introduzione di altri 200 cmc., nel giorno successivo, per emorragia gastro-intestinale.

Ben altri risultati ottenne, in 2 conigli, lo SCHULTZ. Ecco le sue cifre:

Data	Numero dei corp. bianchi	Osservazioni	Data	Numero dei corp. bianchi	Osservazioni
29 gennaio			29 gennaio		
Ore 8	12,900	Digiuno da ore 48.	Ore 8.15	11,400	Digiuno da ore 48.
" 9	...	Ottiene da mangiare.	" 9	...	Ottiene da mangiare.
" 11	18,900		" 11.15	17,800	
" 16	30,000		" 16.15	16,200	
" 19	16,700		" 19.15	14,500	
" 21	16,300		" 21.15	16,500	

Da esse risulta evidente l'aumento di leucociti nel periodo digestivo.

Alla stessa conclusione portano alcune ricerche su conigli, compiute dal sig. VALENTINI. Egli doveva, per mio consiglio, studiare nella sua tesi di laurea gli effetti delle iniezioni dei bacilli di Eberth e di Escherich comparativamente con le loro tossine. Preliminarmente gli ho fatto saggiare le oscillazioni quotidiane della leucocitosi dei conigli, oscillazioni che LÖWIT e tutti gli autori ritengono trascurabili. Tenendo ogni mattina, per necessità di ricerca, 3 ore circa i conigli digiuni, li faceva mangiare verso il mezzogiorno. Poichè io studiava la leucocitosi digestiva, lo pregai allora, ignorando le due citate esperienze di SCHULTZ, di vedere se nelle prime ore del pomeriggio la leucocitosi s'alterava.

Basta scorrere le cifre da lui trovate e confrontare semplicemente l'accordo delle cifre riferentisi al periodo di astinenza — il che ne testimonia dell'esattezza della ricerca — con l'innalzamento di esse nel pomeriggio, costantemente sensibile, per convincersi che anche i conigli presentavano aumento digestivo di leucociti. Per renderlo visibile è bastato lasciarli a digiuno per poco tempo.

Variazioni fisiologiche giornaliere del numero dei leucociti.

1894

Novembre 3.

ore 9 —	corpuscoli bianchi	6,200
» 10 —	»	6,000
» 12 —	»	6,900
» 12.30 mangia		
» 14 —	»	7,400
» 15.30	»	6,800

Novembre 4.

ore 9 —	corpuscoli bianchi	8,300
» 9.30	»	8,700
» 11 —	»	8,000
» 12 — mangia		
» 15 —	»	9,500
» 16 —	»	8,900

Novembre 6.

ore 9 —	corpuscoli bianchi	7,500
» 9.30	»	6,900
» 10 —	»	7,200
» 12 — mangia		
» 13 —	»	9,100
» 15 —	»	8,300

Novembre 8.

ore 9.30	corpuscoli bianchi	6,700
» 10 —	»	6,300
» 11 —	»	7,200
» 12 — mangia		
» 15 —	»	8,600
» 16 —	»	7,800

Novembre 10.

ore 9 —	corpuscoli bianchi	9,200
» 9.30	»	10,300
» 10.30	»	9,800
» 12 — mangia		
» 14 —	»	11,700
» 15 —	»	10,500

Novembre 12.

ore 9.30	corpuscoli bianchi	5,900
» 10 —	»	6,300
» 11 —	»	6,100
» 12 — mangia		
» 14 —	»	9,700
» 15 —	»	7,800

Novembre 13.

ore 9 —	corpuscoli bianchi	7,500
» 9.30	»	6,900
» 10 —	»	7,200
» 12 — mangia		
» 15 —	»	8,900
» 16 —	»	8,100

Novembre 15.

ore 9.30	corpuscoli bianchi	9,300
» 10 —	»	9,000
» 11 —	»	9,800
» 12 — mangia		
» 14 —	»	11,700
» 16 —	»	10,500

Novembre 16.

ore 9 —	corpuscoli bianchi	4,800
» 9.30	»	5,600
» 10 —	»	6,400
» 12 — mangia		
» 13 —	»	9,500
» 15 —	»	8,700

Novembre 18.

ore 9.30	corpuscoli bianchi	8,300
» 10 —	»	9,200
» 11 —	»	8,700
» 12 — mangia		
» 14 —	»	10,900
» 16 —	»	9,700

Novembre 21.

ore 9 —	corpuscoli bianchi	7,300
» 9.30	»	7,800
» 10 —	»	7,900
» 12 — mangia		
» 14 —	»	9,900
» 16 —	»	8,500

Novembre 22.

ore 9.30	corpuscoli bianchi	8,100
» 10 —	»	7,500
» 11 —	»	8,300
» 12 — mangia		
» 14 —	»	9,800
» 15 —	»	10,700

Novembre 26.

ore 10 —	corpuscoli bianchi	10,100
» 10.30	»	9,600
» 11 —	»	10,300
» 12 — mangia		
» 13 —	»	12,700
» 15 —	»	11,500

Novembre 28.

ore 8.45	corpuscoli bianchi	10,700
» 9.15	»	10,200
» 10 —	»	9,800
» 12 — mangia		
» 14 —	»	11,900
» 15 — ..	»	11,200

Novembre 30.

ore 9 —	corpuscoli bianchi	9,400
» 9.30	»	10,300
» 10 —	»	9,800
» 12 — mangia		
» 13 —	»	12,100
» 14 —	»	12,300
» 15 —	»	11,600

Noi possiamo dunque ritenere provato che fisiologicamente si può avere non solo nell'uomo e nei carnivori, ma anche negli erbivori, la iperleucocitosi digestiva.

La sua intensità, oltre che dal soggetto, dipende dalla durata dell'astinenza prima del pasto e dalla quantità e natura di questo. Sull'esperienza concorde degli autori si può affermare che, più si prolunga il digiuno antecedente al pasto, più intensa è la leucocitosi digestiva, a meno che non restino danneggiate dall'inanizione le condizioni funzionali degli organi digerenti.

Sulla natura albuminoidea del pasto insistevano già MOLESCHOTT e la sua scuola. Gli autori successivi hanno confermato che gli albuminoidi erano specialmente atti a provocare l'aumento intenso; ma RIEDER l'ottenne manifesto anche con vitto ordinario. Anzi SÖRENSEN ammette che si sviluppi con alimentazione latte e persino con vitto vegetale. HORBACZEWSKI ⁽¹⁴⁾ in 4 studenti vide leucocitosi forte dopo vitto carneo, e comportamento variabile, secondo gl'individui, con vitto vegetale. In una lezione del prof. MARAGLIANO ⁽¹⁵⁾ è accennato che il dott. DEVOTO avrebbe provocato un aumento con 100 gm. d'amido. Queste esperienze sono state fatte sull'uomo. POHL, sperimentando sui cani, ritiene indispensabile la carne o i peptoni, avendo avuto risultati negativi con idrati di carbonio, con grassi, sali, acqua e sostanze degli estratti di carne.

Interpretando troppo strettamente le ricerche succitate, si era pensato che la mancanza di aumento digestivo dei leucociti si dovesse, nei conigli, al vitto scarsamente albuminoideo, onde l'esperimento inopportuno di RIEDER. Noi abbiamo provato con ricerche semplicissime che basta lasciare qualche ora a digiuno questi animali per veder insorgere l'iperleucocitosi digestiva.

Pur restando press'a poco inalterate la durata dell'astinenza e la natura del pasto, l'iperleucocitosi — com'era da attendersi dalla legge di LIMBECK — varia nello stesso individuo. Per provare ciò riportiamo le cifre che il REINERT ottenne enumerando i suoi globuli di 2 ore in 2 ore, e quelle che trovò G. SCHULTZ, studiando su sè stesso gli effetti della digestione sulla leucocitosi ⁽¹⁶⁾.

Autoricerche di E. Reinert (Pasto alle 12 ¹/₄).

Giorno	Ore			
	12	14	16	18
27 dicembre. . .	6,630	6,936	8,058	7,058
29 " . . .	6,273	6,834	9,894	6,987
30 " . . .	7,395	6,885	7,548	6,477
31 " . . .	8,058	9,078	8,823	7,497
2 gennaio . . .	6,120	8,925	7,191	—

Autoricerche di G. Schultz.

Data	Ora e minuti	Numero dei globuli bianchi	Osservazioni	Data	Ora e minuti	Numero dei globuli bianchi	Osservazioni
	12	5,700	Pranzo		12	8,800	Pranzo
	13-13.15	—			12.30	—	
	13.30	9,150		12 marzo. . .	13	8,400	
	14	9,100			14	10,350	
	14.30	7,950			15	11,600	
	15	7,200			16	9,000	
	11	6,800	Pranzo		11	8,050	18 ore di digiuno.
	12-12.15	—			12	—	Pranzo.
	12.30	8,700			13	8,900	
3 marzo . .	13	10,100		18 febbraio. .	14	8,550	
	13.30	9,700			15.30	8,500	
	4.30	8,200			18	9,050	
	15	8,100			19	8,400	
	11.30	9,300	Pranzo		10.30	7,840	46 ¹ / ₂ ore di digiuno
	12	—			12	—	Pranzo.
	12.30	8,700			13	9,600	
11 marzo. . .	13.45	10,250		3 gennaio . .	14	8,960	
	14.45	11,600			16	7,080	
	16.00	11,750			18	7,600	
	17	9,200			20	7,800	

L'entità delle variazioni numeriche provocabili dai fenomeni digestivi sono poco determinate. I dati finora raccolti si possono raggruppare in due periodi: nel primo, le variazioni dei globuli bianchi erano calcolate solo relativamente alle cifre dei rossi; nel secondo sono calcolate con cifre assolute. Al primo periodo appartengono MOLESCHOTT e la sua scuola, HIRT, SAMUEL, SÖRENSEN, VON JAKSCH, i quali danno cifre contraddittorie e quasi sbalorditoie. È inutile che ci fermiamo ad analizzare questi dati, essendo ormai a tutti noto che i valori dei globuli bianchi, rapportati solo ai rossi, non meritano alcuna importanza.

POHL, per il primo, dette non solo la cifra assoluta dei globuli per millimetro cubico, e con ciò aperse la via della ricerca esatta, ma si è servito del miglior modo per enumerare i leucociti, l'acido acetico al $\frac{1}{3}$ ‰. Dopo di lui, LIMBECK, R. MÜLLER, SCHULTZ, RIEDER, si sono serviti di metodo eguale. La serie più ampia di ricerche fu compiuta da RIEDER nell'uomo.

Per determinare l'intensità media dell'iperleucocitosi digestiva nell'uomo con pasto discreto, a me sembrano particolarmente interessanti i dati ricavabili dalle ricerche ripetute sullo stesso individuo, adunque da quelle di REINERT e SCHULTZ. In REINERT, l'aumento di globuli bianchi ha oscillato tra 200 e 3500, ossia tra il 58 e il 20 ‰, presentando la media di 28 ‰. Le oscillazioni sono state anche più sensibili in SCHULTZ, nel quale stettero tra il 60 e il 12 ‰, dando la media del 36 ‰. La media delle ripetute auto-osservazioni di detti autori (32 ‰) collima così perfettamente con quella ottenuta da RIEDER su 23 adulti di ambo i sessi e in varie condizioni generali (33 ‰), che noi possiamo veramente sentirci disposti ad affermare che, all'ingrosso, i leucociti nel periodo della digestione aumentano ordinariamente di un terzo.

Le irregolarità nell'andamento del fenomeno in molti individui, anzi perfino nello stesso individuo, come abbiamo or ora notato, e le oscillazioni individuali indipendenti dal pasto, che pure abbiamo analizzato, ci obbligano a rilevare che queste medie non danno che un'idea generica e complessiva di un fenomeno fisiologico. Ma, lo ripetiamo, per ogni caso singolo esso va valutato a parte.

E, alla conclusione di LIMBECK, sulla frequenza della iperleucocitosi digestiva, che *esiste, ma che non si riscontra in ogni individuo e nello stesso individuo non dopo ogni pasto*, noi, con RIEDER, poniamo accanto, circa l'intensità del fenomeno, l'antica affermazione di H. R. LORANGE, che “ *durante la digestione il numero dei leucociti aumenta, sebbene non tutte le determinazioni siano concordi.* „ Una buona media si può mettere press' a poco a 33 per cento.

Ciò nell'uomo. Ma POHL, che ha fatto i suoi studi nel campo sperimentale, sui cani, e con vitto prevalentemente albuminoideo, ha visto l'aumento dei leucociti oscillare tra il 35 e il 146 ‰, essere in media intorno al 78 ‰. Negli erbivori non esistono dati in proposito.

*
* *

Importa infine determinare in quali condizioni la leucocitosi digestiva non si verifichi. R. MÜLLER ⁽¹⁷⁾ ritiene che ciò avvenga nelle gravi alterazioni anatomiche della parete intestinale, nelle profonde alterazioni del sangue e in genere nell'abituale torpore intestinale. In ciò convengono fondamentalmente LIMBECK e RIEDER.

Iperleucocitosi questi non l'ha trovata in 3 casi di cancro dello stomaco, nè SCHNEYER ⁽¹⁸⁾ in 18, nè HARTUNG ⁽¹⁹⁾ in 10, mentre i risultati di nostre indagini e di quelle di HASSMANN ⁽²⁰⁾ sono meno rigorosamente negativi. Su tale questione, che può assumere, come ognun vede, un notevole valore pratico, quando si voglia utilizzare la presenza d'iperleucocitosi digestiva contro la diagnosi di cancro dello stomaco, noi ritorneremo, nel secondo capitolo, in modo speciale. Non indugiamo per ora sulle ipotesi avanzate per spiegare questa mancanza d'iperleucocitosi; noi non abbiamo ancora detto le ragioni della

sua esistenza. Aggiungiamo invece che RIEDER, in 6 casi di gravidanza, non trovò aumento di leucociti 3 ore dopo il pasto. Egli, avvedutamente, si limita a sospettare, per queste sue cifre, che possa la leucocitosi non aumentare nella digestione durante la gravidanza.

Per molti autori l'iperleucocitosi digestiva può mancare in soggetti apparentemente sani, senza che si possa trovare alcuna spiegazione. Essa rimane subordinata al concetto dei limiti oltre cui terminano le oscillazioni individuali, e all'entità delle variazioni numeriche provocabili dai fenomeni digestivi.

*
* *

Accertata così la esistenza dell'iperleucocitosi digestiva e talune delle modalità sue, si arrivava (RIEDER) alla conclusione direttamente utilizzabile per la clinica, e non mai abbastanza ripetuta, che, nelle ricerche ordinarie, il sangue dev'essere preso all'infuori dell'influenza dell'alimentazione.

Ma, dal punto di vista della patologia generale, rimaneva ancora aperto alla discussione il meccanismo onde questo aumento di globuli bianchi alla periferia del corpo si determina; problema assai complesso e variamente risoluto da singoli autori. Noi abbiamo tentato alcune ricerche indirette, nella speranza che, unite alle finora esistenti, potessero condurci ad una esplicazione verosimile.

Queste ricerche si rapportano specialmente:

1. All'andamento delle alterazioni numeriche dei leucociti durante la digestione;
2. Alla proporzione delle varie forme di globuli bianchi nella leucocitosi digestiva.

Circa il primo problema, degli autori più lontani da noi ricorderemo DE PURY, che vide aumento notevole $1\frac{1}{2}$ ora dopo il pranzo, mentre gli altri lo rinvennero in genere 1-2-3 ore dopo (MOLESCHOTT, HIRT, SÖRENSEN, DUPERIÉ). È notevole come HALLA, osservatore sempre diligente, ⁽²¹⁾ prendendo il sangue 15, 20, 30, 45-60 minuti dopo terminato il pasto, riuscisse a risultati negativi, o almeno non chiaramente positivi. Nessuno ha riesaminato il sangue nelle stesse condizioni che lui, eccetto che USKOFF, SCHULTZ e noi.

POHL notò, nei cani, che l'aumento comincia dopo un'ora, raggiunge il massimo dopo tre, e quindi decade ora rapidamente ora lentamente. HAYEM ⁽²²⁾ ritiene che il numero dei leucociti s'innalzi nel modo più notevole, talvolta del 18-20 %, nel tempo della digestione intestinale.

RIEDER dice ⁽²³⁾ che l'aumento dei leucociti comincia già poco dopo (*schon kurz nach der Mahlzeit*). Ma guardando le sue ricerche, non risulta alcuna analisi fatta prima di un'ora dopo il pasto; e 2 volte soltanto nell'uomo e 2 volte soltanto nei cani è stata fatta la conta un'ora dopo: ebbene, su 4 volte, 2 volte sole l'aumento dei leucociti era dimostrativo. Egli ha notato che il massimo aumento si trova fra 3 e 4 ore dopo il pasto, e che la diminuzione è lenta e graduale.

USKOFF avrebbe trovato dopo il pasto piuttosto diminuzione che aumento di leucociti.

Un rapido aumento dei leucociti trovò SCHULTZ su sè stesso: su 6 ricerche egli ebbe 3 volte aumento nella prima mezz'ora, 3 volte no. Una ricerca positiva ha fatto sopra uno studente di 24 anni. Più spesso, ma neppure costantemente, trovò l'aumento dei leucociti nella prima mezz'ora nei cani. Insisto

su questi dati, perchè servono a SCHULTZ per stabilire una sua teoria sul meccanismo della leucocitosi digestiva.

Nel complesso risulta da tutte le citate ricerche che in genere l'aumento comincia nella prima ora, cresce per raggiungere il massimo grado tra la terza e la quarta, e decade, per lo più, lentamente.

Circa il rapporto tra le varie forme di leucociti esistono quattro ricerche di RIEDER: da esse ei deduce che si conserva normale il rapporto tra leucociti polinucleari e mononucleari, mentre diminuiscono gli eosinofili. POHL in 3 analisi aveva trovato leggiera diminuzione delle mononucleari.

N. TSCHISTOWITSCH in una donna smilzata da due anni ⁽²⁴⁾ trova aumento di polinucleate e in parte di eosinofile, mentre non erano aumentati i linfociti ed erano diminuite le cellule mononucleari. Un certo aumento delle polinucleari si potrebbe indurre dalle cifre di REINERT, il quale, contando leucociti grossi e piccoli, trovava più numerosi i primi.

Essendo così scarsi i dati esistenti nella letteratura su questi argomenti, credo appieno giustificate le ricerche che ha eseguito sotto la mia guida il signor BELOSEWSKI, e che ha esposte nella sua tesi di laurea.

Sono state fatte su 4 soggetti nervosi, su 2 diabetici e sopra una leucemica; inoltre su 3 cani integri e su 2 cani smilzati.

Numero delle esperienze	Soggetto in esame	Ora e minuti	Numero dei leucociti	Varie forme di leucociti	Osservazioni
I	Ragazza di anni 22, peso kgm. 56, consintomi di irritazione spinale	9 11 pasto 11.5 14	7,500 — 8,000 7,500	Polin. 78 $\frac{0}{0}$; monon. 18 $\frac{0}{0}$; eosin. 4 $\frac{0}{0}$ Polin. 79; monon. 17 $\frac{0}{0}$; eosin. 4 $\frac{0}{0}$	Pasto di carne, minestra, uova, vino.
II	La stessa	9 11 pasto 11.30 12 2	8,000 — 7,500 9,000 10,000		Idem.
III	La stessa	9 11 pasto 11.5 12 16	8,700 — 8,900 12,000 10,500	Polin. 75 $\frac{0}{0}$; monon. 22 $\frac{0}{0}$; eosin. 3 $\frac{0}{0}$ Polin. 80 $\frac{0}{0}$; monon. 19 $\frac{0}{0}$; eosin. 1 $\frac{0}{0}$	Idem.
IV	Ragazza di 16 anni, con probabile glioma cerebrale	9 12 pasto 12.30	9,000 — 8,500		Idem.
V	La stessa	9 11 pasto 11.5 12 16	10,000 — 8,900 12,000 10,500	Polin. 66 $\frac{0}{0}$; monon. 32 $\frac{0}{0}$; eosin. 2 $\frac{0}{0}$ Polin. 79 $\frac{0}{0}$; monon. 21 $\frac{0}{0}$; eosin. 0 $\frac{0}{0}$	Idem.

Numero delle esperienze	Soggetto in esame	Ora e minuti	Numero dei leucociti	Varie forme di leucociti	Osservazioni
VI	La stessa	9 11 pasto 11.50 15 17	9,000 — 12,000 14,000 8,500	Polin. 69 ‰; monon. 28 ‰; eosin. 3 ‰ Polin. 75 ‰; monon. 24 ‰; eosin. 1 ‰	
VII	Giovane di 24 anni, kg. 65, affetto da neu- rastenia	9 11 pasto 11.5 12.40	10,000 — 10,000 11,000		Pasto di carne ar- rostato, minestra, pane, uova, vino.
VIII	Lo stesso	9 11 pasto 11.30 13	10,000 — 10,500 12,300	Polin. 70 ‰; monon. 30 ‰; eosin. 0 ‰ Polin. 71 ‰; monon. 29 ‰; eosin. 0 ‰	
IX	Giovane di anni 21, kg. 70	9 11 pasto 11.30 13	7,200 — 7,900 8,000	Polin. 78 ‰; monon. 20 ‰; eosin. 2 ‰ Polin. 78 ‰; monon. 20 ‰; eosin. 2 ‰	Idem.
X	Lo stesso	9 11 pasto 11.5 13	8,000 — 7,890 9,000		Idem.
XI	Diabetico, anni 23, kg. 60	9 12 pasto 12.30 14	6,800 — 6,700 7,000	Polin. 70 ‰; monon. 30 ‰; eosin. 0 ‰ Polin. 78 ‰; monon. 22 ‰; eosin. 0 ‰	Pasto di 400 gm. di carne, uova n. 8, 1 li- tro di latte, 50 gm. di cognac, appetito ec- cellente, ottima dige- stione.
XII	Lo stesso	9 12 pasto 12.10 12.30	6,500 — 6,600 7,500	Polin. 74 ‰; monon. 26 ‰; eosin. 0 ‰ Polin. 73 ‰; monon. 27 ‰; eosin. 0 ‰	Idem.
XIII	Lo stesso	9 12 pasto 12.5 13	6,700 — 7,000 8,000	Polin. 75 ‰; monon. 25 ‰; eosin. 0 ‰ Polin. 82 ‰; monon. 18 ‰	Idem.
XIV	Diabetico, anni 55, kg. 60	9 12 pasto 12.10 13	6,000 — 6,400 7,000		Condizioni digesti- ve come il precedente

Numero delle esperienze	Soggetto in esame	Ora e minuti	Numero dei leucociti	Varie forme di leucociti	Osservazioni
XV	Lo stesso	9 12 pasto 12.8 14.30 16	6,000 — 7,000 5,800 6,100		Idem.
XVI	Lo stesso	9 12 pasto 12.30 14 15	4,700 — 5,900 4,600 5,000		Idem.
XVII	Ragazza leucemica (spleno - midollare), anni 14, kg. 29	9 12 pasto 12.30 14	317,000 — 385,000 390,000	Polin. 45 %; monon. 51 %; eosin. 4 % Polin. 50 %; monon. 47 %; eosin. 3 %	Pasto di carne, pane latte, vino
XVIII	La stessa	9 12 pasto 12.15	350,000 — 390,000		
XIX	La stessa	9 12 pasto 12.3	240,000 — 260,000	Polin. 41 %; monon. 54 %; eosin. 5 % Polin. 45 %; monon. 52 %; eosin. 2,9 %	

Ricerche sui cani integri.

Numero progressivo	Animale in esperimento	Ora e minuti	Numero dei leucociti	Varie forme di leucociti	Osservazioni
I	Giovane cane kg. 7.900	11 12 pasto 12.5 12.30 13	12,000 — 9,600 12,300 14,000		Pasto di 330 gm. di carne arrostita e una scodella di minestra (400-500 cmc.)
II	Idem	11 12 pasto 12.10 14	11,700 — 13,500 16,000		Idem.
III	Idem	11 12 pasto 12.5 13.30	10,200 — 11,300 15,000		Idem.

Numero progressivo	Animale in esperimento	Ora e minuti	Numero dei leucociti	Varie forme di leucociti	Osservazioni
IV	Altro giovane cane kg. 9.000	11 12 pasto 12.15 13	21,000 — 19,000 20,000		Pasto di 300 gm. di carne arrostita.
V	Idem	11 12 pasto 12.15 13.30	24,000 — 22,000 25,000		Pasto di 250 gm. di carne arrostita e una frittata di uo- va (gm. 50).
VI	Idem	11 12 pasto 12.5	24,000 — 22,000		Pasto di 300 gm. di carne e una scodel- la di minestra.
VII	Idem	11 12 pasto 12.10 13.45	17,700 — 17,000 20,000		Idem.
VIII	Altro cane kg. 7.000	11 12 pasto 12.5 12.55 14.30 16	7,000 — 8,800 10,000 13,000 11,000		Pasto di 200 gm. di carne arrostita e di 150 di carne a lesso.

Ricerche sui cani smilzati.

Numero progressivo	Animale in esperimento	Ora e minuti	Numero dei leucociti	Varie forme di leucociti	Osservazioni
I	Cane smilzato da 8 giorni, kg. 8.500	17 febbraio 11 12 pasto 12.5 12.30 13.30	24,000 — 23,900 17,500 22,900		Pasto di 200 gm. di carne arrostita e 150 gm. di carne a lesso.
II	Idem	20 febbraio 11 12 pasto 12.5 12.45 13.20	24,000 — 23,000 27,000 26,000		Idem.

Numero progressivo	Animale in esperimento	Ora e minuti	Numero dei leucociti	Varie forme di leucociti	Osservazioni
III	Idem	23 febbraio			
		11	14,600		
		12 pasto	—		
		12.5	14,700		
		12.25	16,000		
		12.45	18,000		Pasto di 400 gm. di carne arrostita.
IV	Idem	12 marzo			
		11	21,000		
		12 pasto	—		
		12.5	21,100		
		12.20	18,000		
		12.45	24,000		Idem.
V	Altro cane smilzato da 17 giorni	11 maggio			
		10	14,000	Polin. 82 %; monon. 18 %; eosin. 0	
		11 pasto	—		
		11.3	15,600	Polin. 85 %; monon. 15 %; eosin. 0	
		12.30	18,000		Pasto di 400 gm. di carne.

Una delle cose cui abbiamo posto attenzione è, se l'iperleucocitosi digestiva fosse, come quelle sperimentali, preceduta da un periodo più o meno breve, in cui i leucociti si trovano diminuiti. Questo periodo *ipoleucocitotico* dell'iperleucocitosi è, per alcuni (LÖWIT), necessario, per molti (GOLDSCHIEDER e JACOB) per lo meno assai frequente.

Non lo abbiamo trovato mai nell'uomo, nè in individui con organi digerenti sani, nè in diabetici, nè nella ragazza leucemica. I cani hanno presentato comportamento variabile: di tre cani normali, il primo ha presentato ipoleucocitosi una volta su tre esperienze; il secondo l'ha presentata tre volte su quattro; il terzo non l'ha presentata nell'unica ricerca cui è stato sottoposto. Dei cani smilzati uno aveva (2 volte su 4 ricerche) ipoleucocitosi digestiva, dopo 20-30 minuti dal pasto; l'altro dimostrò prontamente l'aumento dei leucociti.

Dalle nostre ricerche si vede in tutti i soggetti un certo aumento, non sempre però superiore agli errori di osservazione (17-18 %), di leucociti nel sangue esaminato nel periodo della digestione: esso varia non poco nello stesso individuo ad ogni esperienza. Quest'aumento s'iniziava per lo più entro la prima ora dal pasto nell'uomo; solo in un diabetico s'è visto 8 (17 %) e rispettivamente 30 (24 %) minuti dopo un abbondante pasto, ed analogamente nella leucemica dopo il pranzo (3 minuti dopo, del 6 %; 15 minuti dopo del 12 % e 30 del 20 %).

Nei cani normali talvolta l'aumento dei globuli bianchi alla periferia s'è iniziato pochi minuti dopo l'introduzione del cibo (5-10 minuti del 10-20 %), ed è progressivamente cresciuto nelle prime ore successive. L'iperleucocitosi era più sensibile decorsa la prima ora dal pasto, cioè nella seconda e terza ora dopo.

Dei cani smilzati, quello che non ebbe ipoleucocitosi presentò nel sangue

esaminato aumento (11 %) di leucociti già pochi minuti (tre) dopo il pasto; quest'aumento era più considerevole un'ora e mezzo dopo (22 %).

Debbo accennare che le nostre cifre non depongono nulla circa l'epoca in cui l'aumento dei leucociti era più intenso, e circa la sua durata. Talune delle nostre ricerche, che portano dati in proposito, s'accordano del tutto con le conclusioni di POHL e RIEDER, che la leucocitosi raggiunge il suo massimo grado tra 1-4 ore dopo il pasto. Nei diabetici l'intensità della leucocitosi è stata assai scarsa, per quanto il pasto fosse abbondante e fossero buone le condizioni digestive. Non mi fermo sulle cause le quali riusciranno forse comprensibili col nostro modo d'intendere la leucocitosi digestiva. Questo fatto non è stato osservato da altri.

Per quanto si riferisce alla proporzione delle singole varietà morfologiche di leucociti nella iperleucocitosi digestiva, i nostri risultati stanno tra quelli di RIEDER e quelli di TSCHISTOWITSCH. Mentre il primo dice che il rapporto delle forme non s'altera e solo diminuiscono le eosinofile, il secondo afferma essere aumentate le polinucleari e le eosinofile, e diminuite le mononucleari.

Le cifre nostre danno sempre una diminuzione delle eosinofile: le polinucleate presentano costantemente un aumento e le mononucleate una proporzionale diminuzione, ma le differenze sono tanto piccole che, se i risultati non fossero costanti, non avremmo osato dar loro alcun significato. Adunque è lievemente alterato il rapporto delle varie forme di leucociti a favore delle forme polinucleari. Questa preponderanza di leucociti polinucleari è però sempre assai lontana da quella che assumono altre leucocitosi, quella flogistica in ispecie.

Questi i risultati bruti delle nostre indagini. Ma fermiamoci ancora brevemente sulla leucocitosi digestiva dei cani smilzati.

*
* *

Gli effetti dell'estirpazione della milza sulla sanguificazione sono stati oggetto di molti studi ed esperimenti. I risultati sono stati molto contraddittorî. Le differenze possono dipendere dalla razza, età, stato nutritivo dell'animale, dalle forze compensative dei suoi organi empoietici, ecc.

Le cifre numeriche dei leucociti del sangue tolto dal primo cane a digiuno danno 24,000 leucociti nei giorni VIII e XI dall'estirpazione (ferita in via di avanzata guarigione, poche granulazioni); 14,600 al XIV (ferita guarita); 21,000 al XXXI (ferita riaperta).

Nel secondo cane l'analisi accurata del sangue, rispetto alla splenectomia, ha dato, sempre a digiuno:

24 aprile:	17,000;				
26 aprile:	18,000;	polin. 80 %;	monon. 20;	eosin. 0;	
30 aprile:	smilzamento con leggera emorragia;				
II. 2 maggio:	28,000;	polin. 93 %;	monon. 7;	eosin. 0;	
VIII. 8	" 25,000;	" 89 %;	" 11;	" 0;	
XI. 11	" 14,000;	" 82 %;	" 18 %;	" 0;	
XIV. 14	" 12,000;				
XVI. 16	" 12,300.				

Dobbiamo notare che già al III-IV giorno dall'operazione la ferita poteva dirsi guarita in questo secondo cane.

Senza voler entrare nella questione degli effetti dello smilzamento, trattata da molti, tra cui, a ragion d'onore, nomineremo BIZZOZERO, VINOGRADOW, TIZZONI, POUCHET, MALASSEZ, SALVIOLI, KORN, KURLOW, TAUBER, ZESAS, SCHULTZ, e recentemente BOTTAZZI ⁽²⁵⁾, ma in modo specialmente completo, circa la leucocitosi, da EMILIANOW, noi amiamo far risaltare per il nostro secondo cane l'accordo generico delle nostre ricerche con le conclusioni di EMILIANOW ⁽²⁶⁾ rispetto alla leucocitosi:

a) Un brusco aumento di leucociti dopo l'atto operativo;

b) I globuli bianchi maturi (leggi: *polinucleati*) aumentano rapidamente e talvolta sono venti volte più numerosi che prima dell'operazione: questo aumento dura 5-6 giorni (*nel nostro caso è durato almeno 8*): poi i leucociti gradatamente diminuiscono fino alla norma.

Del primo cane ci manca lo studio della sua leucocitosi prima dell'operazione; le cifre delle tre prime ricerche dopo l'operazione s'accorderebbero con i postulati di EMILIANOW.

Avevamo bisogno di richiamare brevemente questi dati per rischiare la differente modalità della leucocitosi digestiva nei cani smilzati. Quando l'analisi del fenomeno si è compiuta nel periodo iperleucocitotico si è notata quasi sempre ipoleucocitosi digestiva 20-45 minuti dopo il pasto; quando si è compiuta nel periodo di leucocitosi press'a poco normale, si è avuto fin dal primo istante aumento progressivo dei leucociti. E nell'un caso e nell'altro la iperleucocitosi digestiva è stata sempre intensa.

Con i nostri risultati s'accordano le scarse ricerche esistenti nella letteratura sulla leucocitosi digestiva dopo la splenectomia, le quali però sono state eseguite tutte nel periodo di ortoleucocitosi. Quando non si tenga conto delle strane cifre di GRIGORESCU ⁽²⁷⁾, esse si riducono a due analisi compiute da SCHULTZ sopra un cane giovane rispettivamente 1 e 3 mesi dopo smilzato, e ad una determinazione di TSCHISTOWITSCH in una donna splenectomizzata da 2 anni e con leucocitosi normale (6000-9000) e normale numero di emazie. Già venti minuti dopo che la donna aveva cominciato a mangiare, egli poté constatare una iperleucocitosi caratterizzata dall'aumento delle cellule polinucleari e dalla diminuzione delle mononucleari. SCHULTZ ottenne gli aumenti più alti e in genere più rapidi.

*
* *

Tali sono i fatti finora conosciuti sulla leucocitosi digestiva. Avviciniamoci ora al punto più difficile e culminante, quello della interpretazione che verosimilmente le spetta; e vediamo anzitutto quali siano state le opinioni in proposito.

Le teorie finora emesse dagli autori si possono raggruppare in due categorie distinte: nella prima stanno quelle secondo cui all'aumento periferico dei globuli bianchi corrisponde un reale aumento in tutto il torrente circolatorio (VIRCHOW, HOFMEISTER, POHL, LÖWIT, LIMBECK); alla seconda appartiene soltanto quella di SCHULTZ, il quale non vede altro nell'iperleucocitosi digestiva che una invasione di globuli bianchi dai vasi venosi, specie addo-

minali, a quelli piccoli e periferici. Ma pur gli autori della prima categoria interpretano assai diversamente le cause dell'aumento dei globuli bianchi del sangue.

VIRCHOW (²⁸) pensava che le glandole mesenteriche venissero stimulate dai prodotti della digestione, s'inturgidissero e producessero nuove cellule.

HOFMEISTER (²⁹) esaminando le singole sezioni del tubo gastrointestinale di gatti e di cani che si trovavano in vario stato di nutrizione, alcuni nel periodo digestivo, altri in inanizione più o meno protratta, poteva, con lo studio anatomico e istologico, trovare che nell'inanizione tutto il tessuto citogeno era poco appariscente, mentre nel periodo digestivo era visibilmente tumefatto. Lo stato del tessuto adenoideo non dipendeva solo dall'ultimo pasto, ma anche dallo stato di nutrizione generale.

Le differenze erano più salienti nello stomaco e nel tenue che non nel crasso, specialmente perchè in questo il tessuto glandolare linfatico è assai più scarso. Nello stomaco il tessuto intertubulare è molto rigonfio, e nel duodeno si trova visibile qualche follicolo, negli animali in istadio di attiva funzionalità. Dove saltava agli occhi il contrasto tra gli organi di animali ben nutriti e quelli di animali in inanizione, era nel digiuno e nell'ileo. Nei primi i follicoli erano chiaramente distinti e le placche del Peyer tumefatte e sollevate sulla superficie della mucosa; nei secondi i follicoli solitari erano a stento visibili e gli agminati affondati nella sottomucosa. Tali differenze dipendevano da una notevole iperemia del tessuto glandolare con attiva proliferazione cellulare; HOFMEISTER vedeva il tessuto infiltrato uniformemente di cellule bianche. Egli distingueva queste cellule, munite di un tipico nucleo *unico*, spesso in mitosi, da quelle *polinucleari* che, per quanto stipate, stavano dentro il lume dei vasi o sparse lungo il loro tragitto, specialmente nel tenue. Le mitosi erano abbondantissime nelle placche, in singoli preparati delle quali riuscì a trovarne perfino 70; ricche nei follicoli; non mancavano, sebbene fossero più scarse, tra le maglie del tessuto fibrillare semplice e negli spazi linfatici interglandolari. HOFMEISTER attribuì la rapidità della moltiplicazione alla singolare abbondanza di materiale nutritizio. Tali mitosi non si rinvenivano mai nella linfa nè nel sangue; erano scarse nelle glandole periferiche; l'A. interpretava ciò perchè non si trovano, o non in quantità sufficiente, gli elementi che eccitano la proliferazione. La cinesi sembra così essere il termine visibile di una serie di processi chimici ed assimilativi promossi dai prodotti della digestione. Di essi quelli solubili prenderebbero la via più rapida dei vasi sanguigni; quelli indisciolti traverserebbero la via dei chiliferi, indugerebbero nelle glandole per arrivare finalmente, per il dotto toracico, al sangue.

POHL (³⁰) vedendo come di fronte alle risultanze del lavoro di HOFMEISTER fossero contraddittorî i dati circa l'aumento digestivo dei corpuscoli bianchi dell'uomo, volle sperimentare sui cani. E vista la costanza con cui, con vitto carneo e con peptoni, si stabilisce nel sangue periferico l'aumento dei leucociti, cerca le ragioni del loro aumento numerico. Determina il numero dei corpuscoli bianchi del chilo nei vasi che stanno prima delle glandole mesenteriche, e, trovando ch'esso non è aumentato (852 per millimetro cubico), pensa, per spiegare l'aumento dei leucociti nel sangue, che le vene debbano adunque esportare dalla

mucosa intestinale la massa dei leucociti. Mentre non trova differenze tra vene ed arterie quanto a leucociti nello stadio del digiuno, e nelle varie regioni del corpo anche durante la digestione, rinviene effettivamente che nell'epoca della digestione le vene mesenteriche contengono un numero di leucociti sproporzionatamente più grande che le rispettive arterie. Come conferma alla sua ipotesi, che l'aumento deve provenire principalmente per la ricchezza in leucociti delle vene e non per la corrente linfatica, aggiunge i risultati di tre analisi, donde risulta che nella leucocitosi digestiva prevalgono gli elementi polinucleati (che dominano nel circolo sanguigno) sui mononucleati, che sono esclusivi nel sistema linfatico. POHL espone le obbiezioni che si potrebbero fare alle sue esperienze, e vi risponde confermando che negli animali in digestione il sangue venoso intestinale è di molto più ricco in globuli bianchi che non l'arterioso. È dunque il sangue venoso intestinale in prevalenza che trasporta dalla parete intestinale i leucociti nel circolo sanguigno. Non esclude l'azione delle glandole mesenteriche e neppure delle glandole periferiche.

Fa infine delle considerazioni sulla leucocitosi della digestione. Poichè il sangue, dopo poche ore dalla digestione, presto s'impoverisce, fino a dare la cifra normale, mentre con l'inanizione si modifica assai poco, ei pensa che tutti gli apparati emopoietici compensino normalmente il consumo e che nella digestione gli apparecchi glandolari linfatici dell'intestino diano l'aumento. Calcola l'aumento dei leucociti a un dipresso sufficiente a raccogliere la quantità d'albuminoidi giornalmente necessaria. Questi leucociti distruggendosi presto darebbero al plasma del sangue o ai tessuti l'albumina necessaria. Le varie albumine s'unificherebbero in quella costituente i leucociti, prima di essere utilizzate.

I prodotti della digestione albuminoidea da una parte aumenterebbero la formazione delle cellule, dall'altra favorirebbero il passaggio di esse dalla mucosa alle vene dell'intestino. Essi si sintetizzerebbero nei leucociti allo scopo di dare all'organismo rapidamente e senza perdite possibili i materiali di cui abbisogna.

Nel suo importantissimo studio, pubblicato nel 1892, sulla leucocitosi, LÖWIT⁽³¹⁾ applica alla leucocitosi digestiva, per analogia, i risultati dei suoi studi sugli effetti delle iniezioni sottocutanee di sostanze albuminoidee, come peptone, emialbumoso, mielina sui conigli. In seguito all'iniezione di dette sostanze LÖWIT trovava in tutto il sistema circolatorio una diminuzione dei leucociti, alla quale, più tardi, seguiva il loro aumento. Riteneva che le sostanze iniettate determinassero la distruzione di leucociti, e chiamò quel periodo *leucolisi*. La leucolisi era tanto più notevole per quanto più presto si esaminava il sangue dopo la iniezione. Nei preparati a secco i leucociti mononucleati erano più che i polinucleati. Secondo LÖWIT, appena pervenute certe sostanze in circolo provocherebbero una specie di distruzione rapida (esplosiva) della maggior parte dei globuli bianchi; subito dopo avverrebbe un trasporto attivissimo di linfociti dagli organi emopoietici nel sangue, fino a che sia compensata, e per lo più ipercompensata, la perdita. LÖWIT ritiene *non si possa* avere aumento di leucociti nel sangue se non c'è stata leucolisi precedente. Non sa però spiegare perchè avvenga questa specie di reazione alla leucolisi. Ammette che i peptoni e gli albumosi, pervenendo con la digestione

nel sangue, possano benissimo dar luogo ad una leucolisi come quando sono sperimentalmente iniettati per via ipodermica. La leucocitosi digestiva avrebbe per scopo di proteggere l'organismo contro eventuali intossicazioni.

RIEDER (³²), non trovando la ricchezza in leucociti del sangue delle vene intestinali superiore a quella delle rispettive arterie, crede doversi principalmente chiamare in causa, nell'iperleucocitosi digestiva, l'assorbimento del peptone; con esso, comparando la cosiddetta febbre digestiva, i leucociti, per azione chemiotattica, analogamente alle ricerche di H. BUCHNER, sono richiamati in maggiore quantità e funzionano trasportando del peptone. Anche LIMBECK aveva già emesso analoga ipotesi per spiegare l'aumento digestivo dei leucociti.

G. SCHULTZ (³³) oppone a tutti gli autori precedenti che nella leucocitosi digestiva non si ha neoformazione di cellule bianche del sangue, ma semplicemente un abbondante passaggio nel torrente circolatorio. Pensa che i leucociti aderiscano in gran parte alle pareti delle vene, specie di quelle della cavità addominale, e per la *viscosità* (VIRCHOW) dei corpuscoli bianchi e per la corrente sanguigna rallentata. Riconosce con HOFMEISTER il turgore del tessuto adenideo del tubo gastrointestinale stipato di leucociti.

Nella digestione, insorgendo una specie di febbre — aumento di qualche decimo di temperatura, della frequenza del polso e del respiro — la corrente sanguigna si fa più celere e molto tumultuaria, e allora molte cellule bianche stagnanti lungo le pareti delle vene della cavità addominale (vena porta, cava inferiore, vena epatica) e stipate nel tessuto citogeno della parete intestinale verrebbero trasportate nella circolazione generale.

Di più, per la presenza degli alimenti nello stomaco, questo s'ingrandisce, le pareti addominali si distendono, e da ciò risulta pure un aumento di pressione nella cavità addominale, le cui vene sono compresse e si restringono. Da ciò il facile versarsi del loro contenuto intero nel grande torrente del circolo. Egli si basa su ciò, che ha potuto constatare la cifra più alta di leucociti 30-90 minuti dopo il pasto, talvolta anzi dopo 15 minuti, dopo un tempo troppo breve, adunque, perchè si potesse attribuire ad una neoformazione di leucociti l'aumento numerico di essi, specialmente se molto notevole.

Per escludere che la leucocitosi sia dovuta alle sostanze albuminoidee assorbite, si poggia anche sul fatto che un cane, dopo ingerito 2.5 kg. di carne equina, presentava, un'ora dopo, intensa leucocitosi, mentre aveva ancora tutto il pasto nello stomaco. Egli non trova notevoli differenze tra le arterie e le vene intestinali in tre ricerche su cani.

Nel cane smilzato ove, come s'è detto, studiò la leucocitosi digestiva, ottenne dopo 30, e rispettivamente dopo 45 minuti, da un pasto di 375 gm. di carne sminuzzata, un aumento di leucociti del 147 e 137 ‰. *La ragione, egli dice, per cui il più grande aumento nel numero di leucociti è stato trovato solo 2-3 ore dopo il pasto, sta specialmente in questo, che non fu esaminato prima. Il numero dei leucociti dopo 2-3 ore è ancora alto; ma tosto decade: è dunque chiaro che l'aumento massimo già sarebbe stato trovato nella prima ora. Questa osservazione mi determinò a fare le analisi più presto, e i risultati non lasciano dubbio.*

Per provare indirettamente la supposta genesi della leucocitosi digestiva,

egli tentò di provocare altrimenti una specie di *febris*. Eseguiva egli stesso e faceva eseguire a qualche individuo neurastenico un energico esercizio ginnastico: allora aumenta negli sforzi la frequenza del polso e del respiro; inoltre il diaframma ed i muscoli addominali, con le loro contrazioni energetiche, alterano la pressione addominale. SCHULTZ afferma che si produceva una leucocitosi fortissima, eguale, se non superiore, a quella digestiva, e che andava gradatamente diminuendo a mano a mano che il polso ed il respiro s'avvicinavano allo stato normale. Questa leucocitosi da sforzo parlerebbe per SCHULTZ contro una neoformazione cellulare e parlerebbe in favore di una disuguale distribuzione di leucociti nel torrente sanguigno: essi dalle vene della cavità addominale verrebbero cacciati nella circolazione. Per rendersi conto del perchè dopo le sostanze albuminose fosse la leucocitosi più forte che dopo le altre sostanze, dice che, essendo la carne più piacevole al palato che altri alimenti e non abbisognando di essere molto masticata, viene inghiottita in quantità maggiore nell'unità di tempo: donde più rapida modificazione delle condizioni fisiche della cavità addominale e del sistema circolatorio.

Circa il rapporto tra le varie forme di leucociti nel periodo digestivo, basandosi sull'ipotesi di EHRLICH, che i leucociti neoformati, o semplicemente immessi dagli organi emopoietici nel circolo, sono mononucleati e divengono polinucleati soltanto nei vasi (³⁴), sostiene che se nell'iperleucocitosi vi fosse neoproduzione o semplicemente abbondante versamento nel torrente circolatorio dovrebbero essenzialmente prevalere le cellule mononucleate, laddove, secondo i dati di RIEDER da lui riportati, aumentano, benchè di poco, le polinucleate.

Tutto l'induce a credere che i leucociti nella digestione non aumentino di numero, e l'iperleucocitosi, che si riscontra nel sangue circolante alla periferia del corpo, nel sangue che noi esaminiamo, non sia altro che uno spostamento di globuli bianchi dai vasi centrali ai vasi piccoli e periferici.

Riassumendo adunque lo stato delle nostre conoscenze sulla genesi della leucocitosi digestiva, troviamo le seguenti opinioni:

1. Si deve a *neoformazione* di leucociti nelle glandole linfatiche (VIRCHOW); nei follicoli linfatici e nelle placche del Peyer (HOFMEISTER).
2. È consecutiva ad *accumulo* di leucociti nella mucosa intestinale e a consecutiva emigrazione per le sue vene (POHL).
3. È reattiva alla *leucolisi* (LÖWIT).
4. È dovuta a richiamo di leucociti per azione *chemiotattica positiva* (LIMBECK, RIEDER).
5. È l'effetto del semplice aumento dell'attività circolatoria (SCHULTZ) e della conseguente *disuguale distribuzione* degli elementi bianchi del sangue.

*
* *

Prima di ricercare quale di *queste interpretazioni* s'attagli ai fatti conosciuti, ci rimane a vedere se *altri elementi* possano invocarsi nella genesi del fenomeno in discorso.

Noi dobbiamo anzitutto pensare se dalla modificazione dell'alcalescenza del sangue nella digestione possa dipendere nell'uomo la leucocitosi digestiva. Che l'alcalescenza del sangue si modificasse col numero dei leucociti si poteva a primo avviso supporre, basandosi sui dati di RICHTER e LOEWY. Questi AA.

hanno sperimentato, iniettando nei conigli sostanze che producevano distruzione, a cui seguiva aumento di leucociti: l'alcalescenza aumentava con la distruzione dei leucociti. Ma quando si è tentato di controllare fatti simili nei cani e nell'uomo, ogni e qualsiasi rapporto è sfumato. E ciò era prevedibile. Molte conoscenze di fisiologia avevano assodato la grande labilità dell'alcalescenza degli erbivori, avevano svelato la tenacia e la potenza dei meccanismi, con cui i carnivori e gli omnivori difendono il grado dell'alcalescenza del loro sangue contro la diuturna produzione d'acido solforico che proviene dagli alimenti albuminoidi. Basta una piccola causa (quale la distruzione di leucociti) per far aumentare l'alcalescenza del sangue degli erbivori; negli omnivori e nei carnivori l'alcalescenza è troppo validamente protetta dall'eventuale ammoniacca disponibile, perchè sia spostata da causa di sì poco momento.

CARO, in un lavoro recente ⁽³⁵⁾, compiuto nella clinica di LEYDEN sotto la guida di G. KLEMPERER, nel quale sono studiati accuratamente i rapporti tra leucocitosi e alcalescenza del sangue, arriva alla categorica conclusione che *"un rapporto determinato tra alcalescenza del sangue e numero dei corpuscoli bianchi, nell'uomo, non esiste."* E per la leucocitosi digestiva dell'uomo, pur mancando di determinazioni dirette dell'alcalescenza del sangue e della leucocitosi corrispondente, troviamo, in un altro lavoro recente, argomenti contrari alla influenza della reazione del sangue sulla leucocitosi. HERMANN STRAUSS ⁽³⁶⁾ ha studiato nella clinica di SENATOR l'alcalescenza del sangue nello stesso individuo, in varie ore del giorno, senza trovare differenze notevoli; ha cercato, di più, le sue variazioni tra il periodo del digiuno e tre ore dopo il pasto, in individui con secrezione gastrica normale, con iperacidità gastrica e con subacidità, senza trovare differenze notevoli e neppure sempre nello stesso senso. A nessuna conclusione in proposito potè arrivare neppure da alcune ricerche sui cani, a cui traeva il sangue ripetute volte durante il periodo digestivo.

Se, dunque, non c'è rapporto, nell'uomo, tra leucocitosi e alcalescenza; se mentre nel periodo digestivo aumentano, per lo più, i leucociti e non si modifica in alcun senso determinato l'alcalescenza, pur mancando di ricerche dirette in prova, ci sentiamo autorizzati a ritenere che dalle variazioni dell'alcalescenza non dipenda, nell'uomo, la leucocitosi digestiva.

Dovremmo cercare gli effetti delle sostanze eventualmente assorbite durante il processo digestivo, per intendere bene il meccanismo della leucocitosi che per lo più vi s'accompagna. Noi ci troviamo davanti a un problema che nel suo complesso si presenta, forse, insolubile ancora, ma che può essere analizzato nelle singole parti. Uno studio accurato sull'azione dei singoli alimenti sul sangue non sarebbe nè troppo difficile nè inopportuno; ma è da fare.

Pure, se esaminiamo anche la più semplice e la più necessaria delle sostanze ingerite, vediamo assai complessi i suoi effetti. L'acqua s'assorbe per le vene e per i linfatici; il suo assorbimento comincia presto (già dopo pochi secondi), per lo meno quando lo stomaco non è gonfio dal cibo. Tenendo essa sciolte le varie sostanze alimentari, dipenderà specialmente dal loro coefficiente osmotico e dalla concentrazione della soluzione l'intensità con cui l'acqua arriva in circolo; come dipenderà dalla loro natura se prende piuttosto la via delle vene che non quella dei vasi linfatici.

Non è il caso che ci occupiamo dell'influenza di singoli fattori; ma, nel complesso, la quantità di liquido che perviene al sangue in un dato tempo non è molta:

1. Se una certa leggiera diluzione della massa circolante ha potuto appena essere supposta (LEICHTENSTERN, REINERT) nei dosaggi dell'emoglobina e dei globuli rossi ⁽³⁷⁾;

2. Se si modifica molto poco (1058-1060) (SCHMALTZ) la densità del sangue d'un soggetto nelle varie ore del giorno, e anche dopo ingestione di abbondante quantità di liquido (anche non ricco di sali: un litro di Cl Na al 0.75% a stomaco vuoto) ⁽³⁸⁾;

3. Se (HAMBURGER) deve mantenersi costante la pressione osmotica del siero (*isotonia*), affinché non s'alterino i globuli rossi ⁽³⁹⁾;

4. Se parallele con l'assorbimento dei liquidi procedono (GUMILEWSKY e RÖHMANN) le secrezioni gastro-intestinali ⁽⁴⁰⁾;

5. Se, durante la digestione, dal dotto toracico non cola, entro l'unità di tempo, più liquido (ZAWILSKI) che nel digiuno; mentre dovrebbe aumentare se molto liquido fosse assorbito per i linfatici, e, conforme agli esperimenti di COHNHEIM e LICHTHEIM (qui poco a proposito citati da taluno), anche se entrasse direttamente nel circolo sanguigno ⁽⁴¹⁾.

Ad ogni modo, che per il dotto toracico non coli maggior quantità di liquido nella digestione che nel digiuno, ciò non implica che non sia aumentato allora il deflusso delle vie linfatiche intestinali. Infatti i vasi chiliferi dell'intestino e del mesenterio durante la digestione sono turgidi, e per il dotto toracico esce un liquido non già trasparente come nel digiuno, ma opaco e lattescente per grasso e cellule linfoidei. Dunque la linfa che cola dal dotto toracico viene principalmente dagli organi addominali, dove più ferve il lavoro e maggiore è l'iperemia. Le cellule bianche che aumentano nel torrente linfatico durante la digestione vengono in parte dal tessuto e dalle glandole citogene studiate da HOFMEISTER, ma principalmente dalle glandole mesenteriche. Le correnti di chilo che traversano più rapidamente questi apparecchi linfatici ne esportano maggiore quantità di cellule. MALASSEZ trovava aumento di leucociti dopo il pasto soltanto s'esso era innaffiato da bevande: altrimenti, diminuzione. La sola somministrazione d'acqua però non basta per dare aumento dei leucociti nella corrente linfatica: esso sarà in rapporto della produzione di elementi che potrà essere provocata dalle sostanze che sono sciolte nell'acqua.

Il cloruro di sodio, oltre l'ufficio di sostituirsi temporaneamente all'albumina dentro ai globuli rossi sotto l'azione del CO² (HAMBURGER) e di fornire all'organismo gli elementi onde risulta e impedire l'avvelenamento potassico, serve ad eccitare le funzioni intestinale e renale. In soluzione del 0.75% (BORISSOW, GABRITSCHESKY) ⁽⁴²⁾ non determina, sottocutaneamente, alcuna azione chemiotattica in cani, conigli, rane. Nell'eccesso o nel difetto di sali possono consistere cause di avvelenamento: esse però di raro avvengono in vita per i molteplici congegni onde l'organismo riesce a mantenerne le necessarie porzioni.

Tra le leggi dell'assorbimento delle sostanze albuminoidi citeremo soltanto che in parte sono assorbite come tali, in parte trasformate in peptoni. Le albumine si assorbono proporzionatamente alla loro solubilità; se la quantità che ordinariamente passa nel sangue non è maggiore, dipende da che, avendo un

basso coefficiente osmotico, perdono presto molta acqua, e allora restano in parte semplicemente sospese nel liquido. FRIEDLÄNDER ⁽⁴²⁾ ha trovato che si assorbono:

di caseina	0 %
„ miosina acida	0
„ acidalbumina	0
„ albume d'uovo e sieralbumina . .	21
„ alcalialbumina	69
„ albumoso	72
„ peptone	91

I peptoni, ingeriti come tali o trasformazione delle albumine non assorbite, vengono come albumine (siero-albumine) immessi in circolo, attraverso i vasi sanguigni (MUNK e ROSENSTEIN), non per i linfatici. Questa trasformazione dei peptoni è dovuta alla mucosa intestinale, le cui cellule sono in vivace proliferazione. Scarsissime sono le tracce di albumoso-peptone trovate da NEUMEISTER ⁽⁴⁴⁾ nel sangue della digestione. La piccola parte di peptone che sfugge alla rigenerazione in albumina viene presa dai leucociti. La quantità minima di peptone, ch'è assorbito come tale, e la sua inclusione cellulare nei leucociti, escludono definitivamente che nella digestione normale si producano i suoi effetti velenosi generali, la sua azione sulla coagulabilità e alcalescenza del sangue, la sua azione solvente sui leucociti.

I numerosi lavori sull'influenza delle iniezioni sottocutanee ed endovenose di peptone perdono adunque qui ogni importanza: conservano valore clinico solo nelle circostanze in cui l'albumoso-peptone arriva nel sangue per altre cause, quali distruzione di tessuti, assorbimento da focolai purulenti, ecc.

Questa siero-albumina, che viene modificata dalle pareti intestinali, non è tossica, e viene trattenuta dal rene; serve alla nutrizione, in quanto da essa le cellule traggono gli elementi per le sostanze albuminoidee speciali ad ogni tessuto; in parte viene scomposta e bruciata per i bisogni dell'organismo.

Circa l'azione chemiotattica delle albumine, poco è positivamente determinato. BUCHNER e BORISSOW hanno trovato con la sperimentazione diretta (richiamo di leucociti verso la sostanza messa dentro un tubetto nel sottocutaneo) chemiotassi positiva con le alcali-proteine dei piselli e del grano; negativa videro la chemiotassi dei leucociti rispetto al peptone, all'urea, all'urato d'ammonio, ecc. Per il peptone e il brodo trovò chemiotassi negativa anche GABRITSCHESKY. Tuttavia la chemiotassi positiva per le albumine della digestione è ammessa da LIMBECK, da RIEDER e da altri, a causa dell'aumento numerico di leucociti che si verifica nel sangue dopo l'introduzione nel sottocutaneo di peptone ed emialbumoso (GOLDSCHIEDER, LÖWIT), dopo ingerito peptone per lo stomaco (POHL), dopo iniezione sottocutanea di dette sostanze e di albume d'uovo (WINTERNITZ) ⁽⁴⁵⁾. In tre esperienze sopra due conigli abbiamo visto anche noi l'aumento di leucociti con iniezioni sottocutanee di peptone WITTE, e anche più intenso in 3 altre sopra gli stessi conigli con iniezioni endovenose (di 2000-2500 per via sottocutanea, di 6000-8000 per via endovenosa). DEVOTO ⁽⁴⁶⁾ nella clinica di Genova, oltre al confermare l'esperienza di POHL, che basta peptone somministrato per bocca, per dare leuco-

citosi alta, ha trovato che essa si manifesta pure iniettandolo per il retto. Credo logico riconoscere che le esperienze qui più conclusive sono quelle di POHL e DEVOTO, della somministrazione del peptone *per os*.

Se poco sappiamo dell'effetto delle sieroalbumine sui globuli bianchi del sangue, meno ci è noto su quello dei grassi, che arrivano come grassi neutri nel torrente circolatorio per i linfatici e per i vasi sanguigni, e su quelli degli zuccheri che immettono direttamente nelle radici della porta. DEVOTO avrebbe trovato iperleucocitosi anche con la somministrazione di 100 gm. di amido. L'alcool, anche in piccole dosi, porta congestione della mucosa gastrica, e, assorbito, stimola la circolazione specialmente periferica. REINECKE, il quale pur negava l'iperleucocitosi digestiva, ha trovato su sè stesso l'aumento dei leucociti provocato dall'alcool. Accanto all'azione eccitante dell'alcool, noi possiamo subito invocare l'azione sul cuore dei così detti nervini tra i nostri alimenti. Ma POHL in alcune ricerche sui cani non trovò aumento di leucociti nè con l'alcool etilico (3 ricerche), nè (1 ricerca) con la caffeina ⁽⁴⁷⁾. GABRITSCHESKY ebbe chemiotassi negativa dall'alcool al 10 % nei conigli.

Nella digestione degli albuminoidi, oltre la peptonizzazione, ha luogo la scomposizione, per opera del succo pancreatico, degli emipeptoni (KÜHNE) in amido-acidi e in una sostanza cromogena. Non sappiamo nulla degli effetti di tali sostanze sull'organismo.

Nel tubo intestinale esiste una flora, più o meno ricca, la quale svolge la sua azione accanto ai succhi digerenti. I microrganismi sono anzi più energici di questi nell'attaccare le sostanze organiche.

Senza voler qui entrare per nulla sull'effetto complesso che i microrganismi dell'intestino hanno, anche normalmente, sulla digestione e sull'assorbimento, mi limito a constatare la produzione, tra molte sostanze ignote, di acidi grassi volatili, H_2 , CO_2 , SH_2 , CH_4 , N_2 , NH_3 , tirosina, fenolo, scatol, indol, ecc. Dagli idrati di carbonio e dai grassi originano per l'azione dei microrganismi, specialmente acidi grassi; e dai primi anche acetone, alcool, ecc. Questi elementi, secondo la quantità e la proporzione, avranno azione differente sul sangue. Si può con tutta probabilità ammettere, tra l'altro, che possano alterare e distruggere leucociti.

Tralasciamo dell'azione chemiotattica, che ci è ignota, e può essere variabile per la natura e la dose di dette sostanze. Ma è certo che possono determinare disturbi di vasocostrizione o vasodilatazione per i nervi vasomotori mesenterici, conosciuti da tempo, ma recentemente meglio studiati nella loro topografia anatomica e nella genesi dei fenomeni riflessi, sia d'origine periferica, sia d'origine centrale, da HALLION e FRANÇOIS-FRANK ⁽⁴⁸⁾. I disturbi vasomotori possono alterare il sangue. Degli effetti dei disordini circolatori sulla leucocitosi vanno ricordati gli studi di VINOGRADOW ⁽⁴⁹⁾, secondo cui l'elevazione di pressione dovuta ad aumento di attività cardiaca determinerebbe aumento di leucociti (specie polinucleari), mentre, se dovuta a difficoltà nel circolo periferico, determinerebbe diminuzione. Questa si avrebbe anche se la pressione scemasse. Dette sostanze possono anche facilitare, stimolare, rallentare funzioni di organi glandolari (alludo specialmente all'intestino, al fegato e al rene) che agiscano in via diretta sulla composizione fisica e chimica del sangue. Un'altra serie di veleni vengono dai prodotti così detti *intermediari* del ricambio mate-

riale (acido ossalico, urico e basi xantiniche, zucchero, peptone, ecc.), i quali diventano velenosi quando non possono essere ulteriormente trasformati per alterazione di qualche organo, e si raccolgono in certa dose nell'organismo.

Nel gruppo di queste sostanze, oltre quanto si è detto dei peptoni, si sa qualcosa della nucleina e suoi derivati. Questi prodotti, è dimostrato da una serie ormai lunga di esperimenti cominciati da HORBACZEWSKI, che, iniettati sottomucaneamente, producono un notevole aumento dei leucociti. Esse potrebbero derivare nei fenomeni digestivi, non solo, e in una certa proporzione, dalla digestione delle sostanze organiche (specie vitto animale), ma prodursi nella congestione degli organi addominali, principalmente della milza. GOLDSCHIEDER ha riaffermato l'azione chemiotattica dell'acido nucleinico, avendo provato sperimentalmente che con piccole dosi è positiva, e con dosi grandi è negativa.

Un fatto che non va dimenticato, tra gli effetti della digestione, è l'inturgidire della milza. È di cognizione ippocratica. GRIGORESCU non solo ha confermato direttamente l'esistenza del fenomeno, ha anche determinato che la milza può ingrandirsi di molto, e che aumenta nella digestione la tensione nel sangue della vena splenica (*).

Un rapporto della milza con la digestione è indiscusso; ma rimane sconosciuto tuttora quale esso sia. Tra le opinioni, io voglio ricordare le osservazioni del mio insigne maestro: che la grande vena splenica deve avere particolare importanza nel circolo, in quanto è l'unico vaso che abbia nel corpo una direzione orizzontale e l'unica vena che non abbia arteria omonima; che essa riceve confluenti così importanti da meritare il nome piuttosto di *emissario venoso* che non di vena; che essendo *incassata* nel pancreas, può più direttamente essere compressa nell'aumento della tensione addominale. Su esse il prof. BACCELLI (⁵⁰) fonda le sue vedute circa le funzioni della milza nella digestione, in quanto il vuotamento dell'emissario splenico sarebbe, nel gonfiarsi dello stomaco pieno di alimenti, più o meno impedito, e sangue *venoso funzionale* passerebbe, per i *vasi brevi*, dalla milza alla grande curvatura dello stomaco. Si stabilirebbe un *piccolo circolo venoso addominale*, che utilizza i materiali della digestione, di fronte alla *piccola circolazione toracica* o polmonale, per la quale si assorbe O_2 e si elimina CO_2 . Gl'ingrossamenti e gl'induramenti della milza sarebbero, a questo modo, nocivi direttamente alla digestione.

La milza inoltre ha per gli autori recenti, importanza nella genesi di ogni leucocitosi [HOLTZMANN (⁵¹), OUSKOFF, ANTONENKO (⁵²)], in quanto verosimilmente serve di rifugio a molti globuli nel periodo dell'ipoleucocitosi, e più ne riversa nell'iperleucocitosi.

Non ritengo di avere esaminati tutti i coefficienti dei fenomeni che si osservano nella digestione; della maggior parte abbiamo dovuto riconoscere incomplete le nostre conoscenze. Ma se difettano tuttavia gli elementi ana-

(*) Le cifre relative alla tensione del sangue, come quelle alla numerazione dei globuli, sono talmente lontane dai dati fisiologici e dai reperti di altri autori, ch'è meglio trascurarle. Basti ricordare che nel cane, durante la digestione, egli non vede modificarsi il numero dei leucociti. È una svista del RIEDER quella di mettere il GRIGORESCU tra coloro che riconoscono la leucocitosi digestiva: egli parla di aumento di globuli rossi, non di aumento di leucociti, 3 ore dopo il pasto.

litici, l'esperienza secolare c' insegna, e tuttodi noi proviamo, la scossa che l'organismo subisce nella digestione. Essa riesce tanto più intensa quanto più abbondante, succulento ed eccitante è stato il cibo introdotto. Da una certa rilasciatezza generale s'arriva all'impossibilità di lavorare; dalla svogliatezza alla sonnolenza; la temperatura aumenta talvolta fino di $1/2$ grado, il volto si congestiona, il polso batte più frequente. Giustamente i vecchi autori descrivevano questo complesso sintomatico col nome di *febris digestiva*.

*
* *

Di fronte alle varie teorie emesse, ai fatti da noi raccolti e ai fenomeni ultimamente ricordati, qual concetto ci dobbiamo, finalmente, formare dell'*iperleucocitosi digestiva*?

Prima di rispondere, ci rimane ancora da risolvere una questione di capitale importanza. Noi abbiamo fin qui parlato di aumento del numero dei leucociti riscontrato con l'esame del sangue periferico. A questo aumento corrisponde effettivamente un aumento dei leucociti in tutto il sangue? Esso potrebbe essere *apparente*: 1. Se vi fosse inspessimento del sangue; 2. Se i leucociti si distribuissero disegualmente nell'albero circolatorio.

Contro la prima ipotesi parlano tutti gli argomenti da noi già ricordati, con cui il sangue provvede a mantenere costante la proporzione d'acqua; e specialmente poi che i globuli rossi, lungi dall'aumentare come i bianchi, subiscono, per l'influenza della digestione, le oscillazioni quasi in senso inverso (ciò è evidentissimo nelle curve di REINERT relative all'andamento quotidiano della quantità di emoglobina, globuli rossi e globuli bianchi).

La diseguale distribuzione dei leucociti costituisce la base della teoria di SCHULTZ sulla leucocitosi digestiva. Essa sarebbe prodotta da una sopraeccitazione circolatoria, di origine meccanica, che immetterebbe nel circolo periferico i globuli bianchi ristagnanti nelle vene, e specie in quelle addominali, nel periodo del digiuno. Gli argomenti invocati dallo SCHULTZ (vedi la esposizione puramente obbiettiva fatta prima) non mi sembrano inoppugnabili. Anzi, poichè alcuni sono contraddittorî, ed altri possono ricevere spiegazione differente, non sarà difficile rifiutare, per la leucocitosi digestiva, il suo modo di vedere. Il fatto per lui fondamentale è adunque che nelle vene ci sieno più leucociti che nel sistema arterioso.

Ma per le sue determinazioni, egli prendeva il sangue dopo la morte dell'animale, o, in vita, senza tenere conto del raffreddamento e della legatura, cosicchè le sue cifre sono in disaccordo, non solo con quelle degli altri autori, ma anche tra loro. Per esempio, trova differenze enormi in 2 numerazioni della stessa vena (11,600 e 28,000): un animale con intensa iperleucocitosi nella vena auricolare, non la mostra nelle altre vene, mentre invece in un secondo animale l'aumento è in tutte quasi costante: la vena porta contiene una volta quasi il triplo, un'altra volta quasi il doppio, e una terza quasi egual numero di leucociti che la vena auricolare. Le sue ricerche sono state ripetute con tutte le cautele da GOLDSCHIEDER e JACOB, i quali da una parte hanno impedito il raffreddamento, dall'altra hanno esaminato il sangue in vita e, per evitare perdite di sangue, hanno esaminato un minor numero di vasi; si sono serviti di 4 animali nello stadio d'iperleucocitosi, di 3 in

ipoleucocitosi e di 3 con leucocitosi normale. Hanno trovato che la distribuzione dei leucociti, se non è uniforme in tutto l'albero sanguigno, subisce costantemente la legge che nei vasi periferici vi è un numero di globuli appena un po' maggiore che nei più centrali. I dati di SCHULTZ non sono stati verificati neppure da SEMAKINE, OMELIANSKI e JEGOROWSKI (⁵³), i quali, per varie vie, tentarono di controllarli. Viene così a mancare la base alla teoria della diseguale distribuzione dei leucociti.

Ma gli altri suoi argomenti non sono meno confutabili. Dà molto peso alla rapida comparsa (prima d'un'ora) della leucocitosi dopo il pasto, e afferma non essere stata trovata frequente perchè non si è fatto l'esame in tempo. In 6 ricerche su sè stesso, ha visto rapida iperleucocitosi 3 volte sole; sui cani 3 volte ha determinato per tempo la leucocitosi digestiva, ed ha avuto i risultati attesi 2 volte. Egli ha scordato le vecchie esperienze di HALLA che, prendendo il sangue dentro la prima ora dal pasto, per cercare l'aumento dei leucociti, ebbe per lo più risultati negativi, mai chiaramente positivi. Dunque, quell'autore, sempre accurato, che aveva numerato i globuli bianchi nell'epoca voluta da SCHULTZ, aveva ottenuto dati così contrari, che l'avevano condotto a negare perfino l'iperleucocitosi digestiva. POHL una volta sola aveva esaminato il sangue 30 minuti dopo il pasto, e non rinvenne aumento. Anche USKOFF avrebbe trovato diminuzione di leucociti nel primo periodo della digestione. Noi abbiamo sistematicamente esaminato il sangue anche pochi minuti dopo il pasto e non abbiamo trovato pronto e forte aumento dei leucociti che in un cane smilzato e nella ragazza leucemica. La massima parte dei fatti raccolti non conferma adunque nei sani il pronto aumento dei leucociti dopo il pasto.

Ma ecco che appunto il rapido e forte aumento digestivo da lui trovato nei leucociti di un cane smilzato è posto ad argomento contro l'accrescimento numerico dei globuli bianchi. N. TSCHISTOWITSCH ha trovato un discreto aumento di leucociti in una donna splenectomizzata da 2 anni, e con leucocitosi normale, 20 minuti dopo il principio del pasto. Io posso affermare più rapido, ma assai meno intenso, aumento di leucociti in uno dei cani smilzati da me esaminati: nell'altro invece c'è stata diminuzione nel primo periodo dopo il pasto.

Pur ammesso però, che, sempre, dopo l'esportazione della milza, si avesse più pronta iperleucocitosi digestiva, non sarebbe grave argomento per concludere che, normalmente, non v'è iperproduzione. Infatti da una parte gli organi che funzionano vicariamente sono in grado di inondare il sangue con sufficiente quantità di nuovi globuli, che compensano a tutti i bisogni dell'organismo, e dall'altra parte verrebbe a mancare, negli animali operati, un serbatoio dove, ordinariamente, nel periodo della digestione si concentrano molti leucociti. Questa mancanza del serbatoio splenico può, in parte, spiegare il rapido aumento dei leucociti nella ragazza leucemica (3 ricerche).

Quando con molta prontezza è insorta l'iperleucocitosi digestiva (l'abbiamo notata, ma tenue, anche nei diabetici) non si può escludere alterazione degli organi ipocondriaci. E quando l'iperleucocitosi comincia solo dopo 40-50 minuti, come avviene nelle ricerche dello stesso SCHULTZ, di HALLA e nostre, allora non mi pare si possano escludere facilmente gli effetti dell'assorbimento. L'esperienza di SCHULTZ, che un cane presentante una forte leucocitosi (aumento dell'84 %) abbia riemesso col vomito (kg. 2.5) tutta la carne in-

gerita un'ora prima, è troppo grossolano ed isolato per permettere una deduzione contraria alle asseveranti affermazioni degli autori, e per troncare una questione delicata e complessa. Da quella massa, veramente enorme, di carne, una parte di elementi solubili può ben essere stata assorbita, e un'altra, piccola, passata anche nell'intestino; e il tutto essere stato in peso sostituito da secreto gastrico che imbevesse la parte residua.

Per negare valore all'esperienza di tutti, che nei cani la leucocitosi aumenta specie dopo vitto carneo, lo SCHULTZ è costretto alla speciosa supposizione che i cani mangino la carne con gusto e voracità, se n'empiano presto lo stomaco e presentino così notevole spostamento leucocitario. L'efficacia di tale argomento dinanzi alle esperienze di POHL e di DEVOTO, che avevano iperleucocitosi con del peptone sciolto in poca acqua (talora pure per clistere), non ha bisogno di dimostrazione.

Lo SCHULTZ incalza ancora ch'egli è riuscito a provocare notevole aumento di leucociti solo con gli sforzi. Citerò a conferma di lui anche un esperimento di REINECKE. Non nego dunque che possa aversi *iperleucocitosi da sforzo*; ma ciò non vorrà dire che quella digestiva debba avere lo stesso meccanismo e la stessa natura. Tant'è che l'aumento da sforzo non dura più che gli effetti di esso sul polso e sul respiro; mentre l'aumento digestivo suol durare 3-5 ore, e raggiunge il suo massimo tra 2 $\frac{1}{2}$ -3 ore dal pasto, quando il volume dello stomaco è diminuito, l'intestino non ha aumentato di molto il suo volume, l'addome si è adattato a quella quantità di sostanza che si è aggiunta, la secrezione renale, attivissima nella digestione, ha allontanato il troppo dei liquidi ingeriti e dei liquidi secreti.

Debole egualmente è la prova che lo SCHULTZ vorrebbe trarre dall'aumento maggiore di cellule polinucleari che non di mononucleari, per dedurre che esse non possono venire dagli organi emopoietici. Non sarebbe forse difficile oppugnare anche quest'argomento. Ma per non dilungarmi in una confutazione, che può parere troppo insistente, noterò solo ch'egli si basa sulle ricerche di RIEDER, mentre quest'autore, con molta prudenza, arriva all'opposta conclusione, che nell'*iperleucocitosi digestiva* la proporzione delle singole forme non è sensibilmente variata da quella normale.

Adunque l'ipotesi di SCHULTZ, rovinata dalle basi, è crollata poi da ogni parte. Noi dobbiamo ammettere nella digestione un aumento dei leucociti del sangue circolante.

*
* *
*

Per meglio interpretare come l'*iperleucocitosi* origini nella digestione e per la digestione, noi preferiamo scindere quest'atto, continuo e complicato, in due tempi: nel primo, della durata di forse $\frac{1}{2}$ ora, si ha l'aumento della pressione addominale, l'iperemia funzionale degli organi digerenti e si inizia l'assorbimento di parti solute; nel secondo continua l'iperemia funzionale, si svolge la digestione e l'assorbimento dei cibi. Esso durerà circa 2-5 ore.

Vediamo ora che cosa succeda del sangue e della sua circolazione in ciascuno di questi tempi.

Alla periferia del corpo, nel sangue che serve generalmente alle numerazioni, nel primo tempo, il numero dei leucociti resta normale o diminuisce o aumenta. Accanto a questo dato di fatto si possono mettere questi altri: la

milza e il fegato s'inturgidiscono; lo stomaco, e forse la parte superiore dell'intestino tenue, s'arrossano; una piccola quantità d'acqua è assorbita trasportando seco più o meno di sostanze saline, estrattive, nervine, alcooliche, e anche albuminoidee. Inoltre aumenta la pressione addominale.

- In quale rapporto stanno i fatti che si svolgono nell'addome con le numerazioni di leucociti del sangue periferico durante il primo periodo?

Basta (LÖWIT) la semplice pressione sull'addome per causare un aumento dei leucociti nel sangue circolante. Questo può avvenire probabilmente benanche se la pressione si fa non meccanicamente dal di fuori, ma per l'ingrossamento dello stomaco: ad ogni modo ciò non si deve affermare come un fatto certo.

È assai arduo pensare che l'aumento della pressione dello stomaco possa far vuotare, come pretende SCHULTZ, le vene dell'addome così che immettono nel circolo generale i leucociti ristagnanti alla loro zona parietale. Si può anzi escludere già che questa pressione sia mai capace di tanto; ma se una certa compressione sui vasi ci fosse, essa si eserciterebbe specialmente sui tronchi delle grosse vene, dove minore è la tensione, determinando così, non il vuotamento loro, ma il loro ingorgo per difficoltà di scarico, come vediamo ogni giorno succedere in casi di versamento liquido abbondante nel peritoneo. Un più probabile effetto potrebbe esercitare lo stomaco premendo direttamente sul pancreas (BACCELLI); onde impedimento al vuotarsi dell'emissario splenico, stasi nella milza ed acceleramento compensativo di circolo, dalle vene mesenteriche alla porta.

All'inizio della digestione, forse per l'aumento del volume del ventricolo e per l'assorbimento di sostanze alcooliche o nervine, può aversi un eccitazione generale di circolo, quindi aumento di leucociti alla periferia; ma talora, anzi più spesso, si verifica una certa prostrazione di forze, un indebolimento del cuore, in seguito a cui devono impoverirsi (VINOGRADOW) di leucociti i vasi periferici. L'assorbimento determina maggiore intensità della corrente chilifera. Ma il passaggio nel sangue di sostanze sciolte in acqua può portare una certa distruzione di corpuscoli bianchi, un acceleramento dell'ordinaria distruzione della leucolisi di LÖWIT, che preferiremmo chiamare, con E. BOTKINE (⁵⁴), il quale ne ha studiato molte particolarità della genesi e della struttura, *leucocitolisi*. La *leucocitolisi* sarebbe, come s'è visto, per LÖWIT, lo stadio necessario preparatorio d'ogni iperleucocitosi. Noi che per i primi abbiamo fatto ricerche in proposito, nella leucocitosi digestiva, vedemmo ch'essa, lungi dall'essere costante, è rara. La distruzione dei corpuscoli bianchi può esistere verosimilmente: la possiamo ammettere nel cane smilzato, nel quale abbiamo fatto l'esame nel periodo dell'iperleucocitosi, e puranco in certe determinazioni dei 2 cani, quelle volte ch'essi presentavano, a digiuno, una leucocitosi un po' alta.

Ad ogni modo le nostre cifre escludono che la leucocitolisi possa essere mai molto intensa nella digestione. Io mi guardo anche dall'affermare che sia provata, e tanto meno ch'essa debba succedere ogni volta che a digiuno esiste leucocitosi alta. Occorrerebbero ricerche in proposito. Ma ritengo verosimile che distruzione di leucociti possa avvenire, per avere trovato ipoleucocitosi nei cani, quei giorni che prima del pasto avevano più leucociti, basandomi anche

sull'osservazione di BOTKINE, sussidiata dai reperti istologici di molti autori, che la leucocitolisi avviene normalmente nel sangue circolante, e ch'essa è più forte nel sangue più ricco di globuli bianchi. Una certa distruzione di leucocità riconosce anche TSCHISTOWITSCH⁽⁵⁵⁾ che segua alle iniezioni ipodermiche, malgrado sia costante avversario della teoria di LÖWIT, e invochi per spiegare lo stadio ipoleucocitotico un complesso di cause. All'ipoleucocitosi, che s'è verificata nella prima ora dalla fine del pasto, è seguita una iperleucocitosi in nulla differenziabile da quella di altre volte.

Ma, più che da leucocitolisi, la diminuzione di leucociti nel sangue periferico deve dipendere, come GOLDSCHIEDER e JACOB hanno visto avvenire in seguito ad iniezioni sperimentali, da accumulo dei leucociti nei capillari. Che leucociti abbondantissimi siano stipati, nella digestione, nella parete intestinale, sia (*polinucleari*) nei capillari sanguigni, sia (*mononucleari*) nel tessuto citogeno, risulta evidentissimamente dalle ricerche accurate ed esatte di HOFMEISTER. Insieme con la stasi è inevitabile l'emigrazione nel tubo intestinale di molti leucociti, che assorbono specialmente parti insolute. Per analogia con le ricerche sperimentali di GOLDSCHIEDER, confermate da TSCHISTOWITSCH, non possiamo escludere che una certa parte di leucociti si fermi pure nella rete capillare del polmone. La stasi domina nel fegato, e specialmente nella milza. Abbiamo già accennato alla possibilità che, quando la stasi sia impossibile nella milza, allora sia più rapido e pronto dopo il pasto l'aumento di leucociti nel sangue circolante.

Da queste brevi considerazioni sulle cause che accrescono — *aumento della corrente chilifera, rapidità di circolo* — e sulle cause che diminuiscono i leucociti nel circolo — *stasi ed emigrazione dei leucociti nelle pareti intestinali, iperemia e stasi nel fegato, nella milza e nel polmone, leucocitolisi* — non parrà strano il comportamento della leucocitosi nel sangue periferico durante circa la prima mezz'ora dal pasto: poichè con il predominare queste su quelle, o con il loro contemperarsi può certamente comprendersi la iperleucocitosi, la ipoleucocitosi, la ortoleucocitosi digestiva.

Per meglio intendere come all'iperleucocitosi digestiva soltanto raramente preceda la diminuzione dei globuli bianchi, è uopo ricordare ancora una serie di esperimenti di GOLDSCHIEDER e JACOB. Hanno confermato che le sostanze atte a provocare *iperleucocitosi* danno in genere, più o meno intensa, *ipoleucocitosi*; ma hanno dimostrato che, se dette sostanze sono iniettate a dosi refratte e con brevi intervalli, diminuisce, fino a scomparire talvolta, il periodo dell'ipoleucocitosi, e compare di botto l'iperleucocitosi. Non altrimenti verosimilmente si riversano nel sangue le sostanze alimentari.

Passando al secondo tempo della leucocitosi digestiva, noi la troviamo qui normalmente alta. La sua altezza è per lo più dipendente dall'età e specie dell'animale, dal suo stato di nutrizione, dalla durata del digiuno prima del pasto, dalla quantità e natura del cibo ingerito.

In questo periodo, nello stomaco e nell'intestino, si svolge alacre il lavoro digestivo mediante i processi di secrezione, motilità e assorbimento. Di contro all'iperemia funzionale, che mantiene un certo accumulo di leucociti nei capillari, si fa più attivo l'assorbimento, in seguito a cui la circolazione sanguigna riesce ancora più celere e vivace. I follicoli solitari e gli agminati, anzi,

tutto il tessuto citogeno del tubo intestinale (HOFMEISTER) presenta attiva neoformazione di leucociti. Questi, in non grande proporzione, prendono le vie linfatiche, nelle quali incontreranno i corpuscoli linfoidi originati nelle glandole mesenteriche attivamente proliferanti per l'abbondanza dei materiali nutritizi; e per la parte maggiore prendono la via dei vasi sanguigni e mettono nelle vene mesenteriche.

Come indizio di tal passaggio di abbondanti leucociti dai capillari intestinali nel sangue circolante può valere il reperto di POHL, che nelle vene mesenteriche si ha, nella digestione, leucocitosi più alta che nelle rispettive arterie. Invero le cifre trovate da lui erano così alte, che cercava egli stesso ragionamenti per giustificare il fatto. I suoi reperti non vennero confermati in parecchie analisi di RIEDER e SCHULTZ, che si son visti perciò costretti a non accettare la teoria di POHL, per quanto loro paresse seducente. In opposizione a questi dati negativi, posteriormente, anche JEGOROWSKI, mentre non trovava differenze nella proporzione generale dei leucociti tra vene ed arterie, rinveniva le sole vene mesenteriche notabilmente più ricche in leucociti che le arterie corrispondenti.

Sono adunque forse esagerate le cifre di POHL, ma è più che verosimile che le vene esportino dalla parete intestinale più leucociti che non ne importino le arterie, quando viene cessando la congestione che accompagna di necessità la funzione secretoria e assorbente dell'intestino. Esportano modificati quei leucociti che si sono soffermati prima, e tutti quelli che v'immigrano dal tessuto citogeno. Per la via venosa e per l'aumentato deflusso della corrente chilifera aumentano i leucociti del sangue.

Con l'assorbimento dei prodotti normali della digestione e di quelli dovuti all'azione dei microrganismi sugli alimenti non mancherà una certa leucocitolisi; ma essa è più che compensata dagli aumenti di globuli bianchi.

La milza, ritornando al suo volume normale, rimette in circolo e gli elementi che vi hanno ristagnato e quelli che, nell'aumento di funzione per la iperemia, ha prodotto. È inoltre possibile che, nell'alterarsi della massa circolante e nell'arricchirsi il sangue di materiali nuovi e ben utilizzabili nella nutrizione, sia stimolata la funzione sanguificatrice del midollo osseo, senza escludere, d'accordo con HOFMEISTER, neppure quella delle glandole linfatiche periferiche. All'attività del midollo delle ossa nella genesi della leucocitosi dà molta importanza anche C. ZENONI in un recente lavoro fatto nel laboratorio di BIZZOZERO (^{55 bis}).

Noi avremmo spiegata, con l'intervento dei soli comuni fattori del processo digestivo, l'iperleucocitosi che segue al pasto. Ma basta considerare la variabilità ed incostanza del fenomeno in individui sani e pur nello stesso soggetto, senza che presenti disturbi apparenti; riflettere alla modicissima leucocitosi dei nostri diabetici, malgrado un vitto abbondantissimo e poteri digestivi eccellenti; per dover concludere che altri fattori probabilmente intervengono.

La prima delle cause che si presenta ovviamente al pensiero si riferisce ad altre azioni delle sostanze assorbite. La forma in cui arrivano all'assorbimento, l'azione delle pareti intestinali o del fegato, le sostanze che incontrano nel sangue, possono spiegare in parte il differente comportamento.

Un'altra ragione, onde si modifica la leucocitosi digestiva può essere dovuta all'azione dei batteri e dei loro prodotti, nonchè, in genere, alle sostanze tossiche che originano abbondantemente nell'intestino.

Ho voluto con intenzione insistere su tutto ciò prima di mettere in campo una forza bene riconosciuta in certe condizioni biologiche, specie per animali inferiori e per le piante, e invocata, troppo spesso forse, quasi *Deus ex machina*, per renderci conto di molti fatti che non riusciamo altrimenti a interpretare, e ch'essa ci spieghi invece facilmente. Voglio parlare della *chemiotassi*, detta anche *chemiotropismo*, quando si suppose che le sostanze attraenti fossero utili allo sviluppo dell'organismo.

La chemiotassi è invocata qui da LIMBECK e da RIEDER. Questi dice, senz'altro, che i leucociti sarebbero richiamati nell'intestino per assorbire il peptone e portarlo in circolo.

Benchè non parlasse nè di chemiotassi, nè di chemiotropismo, la stessa funzione attribuiva ai leucociti POHL, il quale cercava, come abbiamo visto, di completarla con dei dati approssimativi sulla sufficienza dei leucociti a contenere l'albumina necessaria giornalmente all'organismo, e con l'ipotesi che nella loro distruzione l'andassero apprestando ai tessuti.

Abbiamo invece già visto che le sostanze albuminoidee solubili possono essere assorbite in parte come tali, e che quando pure, per l'assorbimento, hanno bisogno di essere trasformate in peptone, ritornano siero-albumine per opera della parete intestinale. NEUMEISTER ha trovato appena tracce di peptone nel sangue della digestione. Era assai strana l'idea di POHL, che l'albumina andasse a costituire delle cellule, poi si sciogliesse per andare a nutrirne altre. Sarebbero stati adibiti a nutrire parti sane dell'organismo i leucociti che sono il rifugio delle parti inutili e dannose. E senza ricorrere a concetti generali, si sa d'altronde che la distruzione di cellule non versa nel sangue albumina, ma invece l'albumoso-peptone, che è eliminato per le urine in gran parte. Se i leucociti avessero questo compito, dovrebbe esistere fisiologicamente l'albumosuria.

I leucociti non possono dunque aver lo scopo unico d'incorporare il peptone: al più, verrebbero richiamati all'intestino per assorbire le piccole dosi, che, tendendo per la loro diffusibilità a sfuggire alla trasformazione in albumina, minacciassero di avvelenare l'organismo e di alterare le proprietà del sangue; come in genere assorbono particelle insolubili e le utilizzano (grasso, ecc.) o le depositano negli emuntori.

Ma alla chemiotassi nella digestione si possono attribuire ben più larghe funzioni, anche senza ricorrere a ragioni soverchiamente teleologiche. Noi amiamo intendere, con O. HERTWIG⁽⁵⁶⁾, la chemiotassi semplicemente come *un fenomeno di stimolazione sui leucociti provocato da influenze chimiche che si esercitano su essi soltanto in una direzione determinata*. L'esistenza di fenomeni di tal genere è stata splendidamente dimostrata per molti organismi inferiori; ed è stata riconosciuta per i leucociti con molteplici esperimenti (LEBER, MASSART e BORDET, STEINHAUS, GABRITSCHESKY, BUCHNER). Se tuttora si discute sulla azione repulsiva che certe sostanze hanno in certa dose per certi organismi, volendo alcuni interpretarla piuttosto solo come un annichilamento delle forze attrattive, è da tutti ammessa la forza di attrazione, la *chemiotassi attiva*. Grazie

ad essa, dice HERTWIG, *gli organismi sono in grado di cercare le sostanze che loro più si confanno*, senza escludere che talvolta trovino sostanze nocive. È ovvio riconoscere che le sostanze alimentari pronte all'assorbimento, se pure racchiudono qualche principio tossico, in massa sono utili alla nutrizione degli organismi elementari, e, non foss'altro, sono più ricche d'acqua. Possono dunque esercitare chemiotassi attiva.

Come un tubetto contenente una soluzione d'estratto di carne all'1 per cento, se pesca in acqua ove sia diluita una coltura di *bacterium termo* e l'affiori in modo che sia possibile la diffusione dell'estratto di carne nell'acqua, viene talmente invaso da questi batteri che in 2-5 minuti costituiscono su come un ciuffo, un turacciolo; così trovandosi alle porte d'assorbimento, per modo di dire, una massa ricca di sostanze nutritizie e d'acqua, il chilo, viene circondato dai corpuscoli mobili che la circolazione arreca successivamente nei vasi intestinali. I leucociti sarebbero richiamati dal sangue, che se ne verrebbe impoverendo; ma di là dove sono più abbondanti, cioè dagli organi emopoietici, questa perdita viene compensata.

Per comprendere interamente questo concetto, qui appena sbizzato, basta enunciare le leggi provate della chemiotassi dei microrganismi e vedere come perfettamente s'adattino ai fenomeni digestivi:

1. La stimolazione sugli organismi elementari deve farsi da un solo lato: essa è rappresentata dalla differenza di composizione tra l'ambiente in cui vivono e un mezzo nutritivo che li attira.

Ciò avverrebbe appunto nella digestione tra il sangue e il liquido ricco d'acqua e di elementi nutritivi, che s'appresta per l'assorbimento.

2. Il passaggio da un ambiente all'altro più nutritivo deve stabilirsi lentamente e gradualmente, perchè un rapido mutamento disturberebbe di soverchio la vitalità degli organismi elementari. Per alcuni di essi e per alcune sostanze è matematicamente fissato il grado della differenza di composizione: in genere, questo grado varia con la composizione del mestruo in cui sono abituati a vivere.

Nella digestione l'assorbimento è appunto lento e graduale; il sangue nei vasi si rinnova abbastanza presto perchè le differenze non siano soverchie, ma non così rapidamente perchè non si possa stabilire una sufficiente differenza nel contenuto d'acqua, d'albumina e di sali capace di determinare la chemiotassi dei leucociti. Dovendosi stabilire tal differenza di composizione tra il sangue e il liquido delle prime vie d'assorbimento, si comprende come, per creare lo spostamento leucocitario, sia necessaria una certa durata del digiuno e una certa quantità di sostanza assorbita; come esso non avvenga quando la digestione e l'assorbimento siano o troppo lenti o troppo scarsi.

3. La sensibilità agli stimoli varia secondo la natura del mestruo ove gli organismi vivono, perchè, adattandosi ad esso, modificano la loro attività vitale e le loro proprietà.

Così nei leucociti, in certe condizioni dell'organismo, potrebbe diminuire la sensibilità agli stimoli nutritivi. Ciò potrebbe bene avvenire nelle anemie, specie cancerose; nel diabete; per momentaneo assorbimento di principi tossici, in condizioni fisiologiche (gravidanza; soggetti apparentemente sani). Non reagiscono poco i leucociti dei diabetici anche di contro all'azione dei pio-

geni? Non è modificata la leucocitosi nelle anemie, nei tumori maligni, nella gravidanza?

4. La chemiotassi può essere impedita per la natura o la dose della sostanza assorbibile.

Difficilmente, a meno che non si verifichi negli avvelenamenti, si avrà mai da considerare una simile legge nella digestione.

5. Gli organismi elementari modificano la loro nutrizione e la loro attività in un mestruo nuovo, ma tendono a riprendere le loro proprietà.

I leucociti accorsi dal sangue e dagli organi emopoietici, trovandosi immersi in un liquido ricco di materiali nutritizi e d'acqua, alcuni, i giovani, si sviluppano e maturano rapidamente; altri, i vecchi, muoiono. Mentre ciò avviene, i succhi nutritizi si vanno diffondendo nell'organismo, e negli organi emopoietici eccitano la formazione di nuove cellule. E quando finalmente tutti gli elementi residui si sono adattati alla nuova composizione del plasma, ed esso ha press'a poco la stessa composizione in tutto il corpo, allora le trasformazioni si rallentano. Non avverrebbe, come vuole POHL, che gli organi emopoietici mantengano l'equilibrio leucocitario e che gli apparecchi intestinali determinino l'aumento digestivo: già HEIDENHAIN ha riconosciuto il numero di mitosi trovate come insufficiente per spiegare l'aumento. Invece, legati da solidarietà di funzione, tutti gli organi sanguificatori, durante l'assorbimento intestinale, sarebbero determinati a lavoro molto attivo. L'organismo subirebbe ad ogni pasto, tanto più quanto questo è più ricco di elementi eccitanti e nutritivi, una scossa, uno stimolo alla sanguificazione: indi la *febris digestiva*. È la reazione benefica dell'organismo, per la quale all'assorbimento subentra l'assimilazione.

Con tal modo d'intendere la leucocitosi nella digestione parrebbe come se tutti i fenomeni da noi fin qui esaminati — *e ritenuti sufficienti a far comprendere i fatti visti* — non fossero quasi altro che i meccanismi con cui la chemiotassi si estrinseca. Essa sarebbe uno dei fatti principi nello sviluppo dell'organismo, come nella sua difesa dagli agenti infettivi.

Quando non si volesse riconoscere giusta l'applicazione di queste leggi agli animali superiori — il che del resto ordinariamente non si nega nelle infezioni — la chemiotassi digestiva si potrebbe sinteticamente intendere in modo assai semplice così: che le sostanze alimentari faciliterebbero la mobilità dei leucociti e il passaggio di essi dagli organi emopoietici, dove intanto si moltiplicano, al circolo: in certe condizioni, tali effetti potrebbero essere tardi o difficili. A determinare fisiologicamente la stasi e l'emigrazione dei leucociti nei tessuti basterebbero, com'è ormai provato, le correnti di succhi tra i vasi linfatici e i sanguigni.

Così dunque, innegabilmente, l'assorbimento ha una gran parte nella iperleucocitosi. Già l'HAYEM stesso notava un tal rapporto. Esso è provato per la leucocitosi, che cresce (DEVOTO) dopo i clisteri di peptone. Inoltre lo conferma la comune esperienza che la leucocitosi aumenta da un'ora a 3-4 ore dopo il pasto, ossia nel periodo del più attivo assorbimento, e dura quanto questo.

Adunque l'aumento di leucociti per il dotto toracico (VIRCHOW, HOFMEISTER) e per le vene (POHL), la deturgenza degli organi ipocondriaci, l'attività degli organi emopoietici in massa e, soprattutto, la chemiotassi, possono farci inten-

dere l'iperleucocitosi, che per lo più segue al pasto, come l'effetto d'una maggiore ricchezza del sangue in leucociti. Noi avremmo da una parte escluso ch'essa sia apparente soltanto, dall'altra spiegato come possa bene essere reale.

Dobbiamo soltanto rispondere alla obbiezione che muove SCHULTZ: come mai la iperleucocitosi venga da versamento aumentato di leucociti dagli organi emopoietici nel torrente circolatorio, se le cellule polinucleari aumentano più che le mononucleari. Già abbiamo visto che dalle cifre stesse, da cui SCHULTZ trae questa conclusione, RIEDER deduce che la proporzione dei leucociti non si modifica.

Uno studio molto diligente di ZAPPERT, che ha conferma nel recentissimo di JOLLY (⁵⁷), mostra le difficoltà di avere un metodo esatto per stabilire la percentuale delle varie forme di leucociti e la frequenza degli errori. Essendo leggiera le differenze tra prima e dopo il pasto, RIEDER, prudentemente, non assegna loro alcun peso. Ma le stesse differenze sono state prima trovate da REINERT, quindi da TSCHISTOWITSCH nella donna smilzata, successivamente da noi nelle più varie condizioni di ricerca. Ammessa tale concordia di dati, si può dar peso anche a differenze piccole. E allora diremo che l'iperleucocitosi digestiva si distingue dalle altre per un *leggero* aumento delle forme polinucleari sulle mononucleari.

Pur ammettendo con EHRLICH che i leucociti dagli organi emopoietici vengano al sangue, sempre e solo, come mononucleati, il nostro modo d'intendere l'iperleucocitosi digestiva non soffre l'obbiezione fatta a VIRCHOW e HOFMEISTER, che se i leucociti fossero neoformati, dovrebbero prevalere i mononucleari. Oltre alle vie linfatiche, noi diamo assai importanza alla stasi nei capillari dell'intestino e della milza e al ricco deflusso per le vene mesenteriche. La stessa ricchezza del plasma in materiali nutritizi può accelerare la trasformazione (maturazione di USKOFF) dei globuli bianchi (EHRLICH). Ma v'è di più, che la opinione di EHRLICH, non è nè provata nè accolta da tutti: anzi molti (GOLDSCHIEDER e JACOB) ritengono che i globuli bianchi possano diventare polinucleati ristagnando semplicemente negli organi emopoietici. Il che s'accorda completamente con le vecchie esperienze di R. THOMA e con i recenti studi di HEIDENHAIN (⁵⁸), che basta che il protoplasma diventi un po' più ricco d'acqua perchè i leucociti acquistino forma polinucleare e vivace mobilità. E nulla di più facile che riconoscere questa possibilità, quasi direi questa necessità, per i leucociti che sono in rapporto col chilo.

*
* *

In conclusione, il fenomeno della digestione e dell'assorbimento del cibo è assai complesso. I fattori ch'entrano a costituirlo hanno la possibilità di alterare, tutti, la leucocitosi del sangue.

L'iperleucocitosi digestiva esiste nell'uomo, nei carnivori e negli erbivori, quando interceda un discreto intervallo tra un pasto e l'altro.

L'aumento medio si può calcolare a circa 33 % nell'uomo, 75 % nel cane. Varie determinazioni in uno stesso soggetto non sono concordi.

Non si verifica l'aumento in tutti gl'individui sani, nè in uno stesso individuo dopo ogni pasto. Manca talora nei sani, più spesso nelle gravi anemie o in profonde alterazioni degli organi gastrointestinali.

L'iperleucocitosi digestiva è in rapporto con la quantità del cibo introdotto nello stomaco, ma anche, e più, con la digestione e l'assorbimento delle sostanze ingerite, specie albuminoidi.

I leucociti subiscono oscillazioni varie o nulle nella prima ora dopo il pasto; dopo un'ora comincia l'aumento, che raggiunge il massimo grado tra la terza e quarta ora, e decade, per lo più, lentamente.

Nell'aumento dei leucociti si trova un po' più alto il rapporto dei polinucleari e proporzionatamente più basso quello dei mononucleari e degli eosinofili. Le variazioni circa la proporzione delle forme si devono riferire alle cifre del digiuno per constatarle: sono assai piccole e rientrano nei limiti fisiologici.

L'iperleucocitosi dipende da un aumento reale, positivo, del numero dei leucociti del sangue.

Nessuna delle teorie emesse per intenderne il meccanismo riusciva allo scopo, perchè non teneva conto dei molteplici fattori. Per noi si devono, nel complesso, distinguere due periodi: nel primo, che segue immediatamente al pasto, dominano l'eccitamento della circolazione generale e la congestione addominale; nel secondo, che dura 3-5 ore, tengono il primato l'assorbimento delle sostanze ingerite e l'attività degli organi emopoietici, sui quali domina la chemiotassi. L'iperleucocitosi è forse in funzione dell'assimilazione.

Il nostro modo di spiegare l'iperleucocitosi digestiva ha il merito di convenire ai *fatti* finora osservati dai singoli autori e da noi.

(Continua).

II.

CLINICA MEDICA PROPEDEUTICA DI TORINO
diretta dal prof. C. FORLANINI

RICERCHE CLINICHE sull'affaticamento muscolare dei diabetici

per il dott. COSTANZO ZENONI, già assistente

Alla sindrome morbosa del diabete spetta un gruppo di sintomi rappresentati da disturbi dell'innervazione e da alterazioni dell'energia muscolare. Fra tutti spicca una diminuzione considerevole delle forze, così che ad ogni strapazzo corporale segue un lungo affaticamento. Questa debolezza si osserva costantemente in ogni diabetico, e si presenta insieme coi primi sintomi (secchezza della bocca, insonnia, narcolepsia, crampi ai polpacci [UNSCHULD]), già quando la malattia è all'inizio. Inoltre è noto che il sistema muscolare dei diabetici è diversamente interessato, secondo i diversi gradi della malattia (SEEGEN, HOFFMANN), e che anche la quantità dello zucchero eliminato può essere molto varia. Esiste talora una prostrazione di forze considerevole in ammalati che presentano soltanto pochi grammi di zucchero nelle urine, mentre d'altra parte, in soggetti in cui la glicosuria è grave e la nutrizione ha sofferto, si trova che, con lo scomparire dello zucchero, la forza muscolare viene ristabilita in breve tempo (SEEGEN). È noto pure (EDINGER, LANDOIS, ANCHÉ) che nei diabetici l'eccitabilità muscolare è diminuita, e che si accompagna uno stato psichico depresso e una disposizione a varie forme di complicazioni nervose. Per questi fatti, mentre si può ritenere molto abbassato il potere muscolare dei diabetici, non riesce però chiara l'esistenza di un rapporto tra questo stato di debolezza da una parte, la perdita dello zucchero e lo stato dei muscoli dall'altra. È riconosciuto infatti che nell'organismo le sorgenti principali dell'energia muscolare sono lo zucchero del sangue e il glicogeno dei muscoli (BUNGE, SEEGEN, CHAUVEAU, KAUFMANN, MONARI), e che normalmente tutto lo zucchero che circola nel sangue viene decomposto (1) e fissato nell'organismo per trasformarsi successivamente in calore e lavoro meccanico. In questo senso si spiegherebbe pure l'azione dinamogena dello zucchero alimentare, sostenuta da U. Mosso, HARLEY, BOSSI, e negata però recentemente da LANGENMEYER, nel laboratorio di STOKVIS.

Ora, nel diabete, in cui, per mancanza dell'attività del meccanismo che regola l'eliminazione dello zucchero nell'organismo (NAUNYN), ha luogo iperglicemia e glicosuria, si presenta la questione se i muscoli, perduta la proprietà di utilizzare lo zucchero come sostanza da bruciare (glicogeno), hanno perduto pure la proprietà di contrarsi fortemente. Oppure, se l'affaticamento dei diabetici è da riferirsi ad un accumulo di prodotti di decomposizione muscolare nel muscolo, o a scarsezza dei materiali utilizzabili di lavoro o a diminuita eccitabilità o ad influenza di materiali tossici circolanti.

(1) Anche normalmente però in tutte le urine si può dimostrare la presenza di quantità minime di zucchero (BRÜCKE) mediante la reazione del glicosazon. Secondo ricerche della Scuola clinica di Strassburg i/E. (prof. NAUNYN), i limiti normali della glicosuria fisiologica sono 0.2-0.8 % *pro die*, con dieta mista.

Per ciò io mi sono proposto di studiare sperimentalmente e di pari passo con l'osservazione clinica le condizioni del potere muscolare di diversi diabetici, ricercando sopra un gruppo limitato e uguale di muscoli la resistenza a un determinato lavoro e l'eccitabilità agli stimoli elettrici. Per misurare la capacità al lavoro e il tempo di affaticamento ho impiegato l'ergografo di Mosso nella sua forma originale (1). Non ritengo che le modificazioni apportatevi da alcuni sperimentatori (VINAJ, PANTANETTI, HOCH, WALLER [dinamografo]) possano addurre un vantaggio reale alla precisione dello strumento; perchè sui dati che si possono ottenere agiscono essenzialmente delle cause estrinseche allo strumento stesso (2). Un particolare di tecnica non insignificante è quello di fissare stabilmente sulla seconda falange del dito medio l'anello di cuoio della cordicella traente, mediante un anello di gomma o un legaccio. Nel resto mi sono attenuto nelle mie esperienze alle norme esposte nei lavori ergografici finqui apparsi (V. Letteratura, alla fine). Ho avuto cura di istruire gli ammalati e di vigilarli mentre lavoravano all'ergografo, assegnando per ciascuno un peso di carico proporzionato alla forza individuale, in modo da non esigere un soverchio sforzo. Il peso traente è stato quindi di 2 o 3 kg., secondo i casi; la mano, quella destra; il ritmo dei sollevamenti, 2"; la posizione, quella seduta. Ho tralasciato di considerare i primi tracciati eseguiti dall'ammalato maldestro, fino a quando non gli riusciva di osservare, durante il lavoro, la costanza del ritmo, il massimo sforzo fin dal principio e l'indipendenza del movimento di flessione del dito medio. Di quanta importanza sia per le misurazioni ergografiche compiere fin dal principio del lavoro, e durante il medesimo, il massimo sforzo, risulta dalle relazioni che ho potuto constatare fra l'ampiezza, il numero delle contrazioni e la quantità del lavoro. A ottenere delle contrazioni ampie concorrono vari momenti: l'esercizio, l'energia degli incitamenti volontari e lo stato dei muscoli. L'aumento del lavoro meccanico portato dall'esercizio (24 % secondo HARLEY), dipende non solo dall'allenamento alla fatica, ma anche dall'ampiezza maggiore delle contrazioni. Nell'eccitamento volontario inoltre entrano fattori periferici e centrali (WALLER), ed è chiaro che sul lavoro ergografico devono influire e gli uni e gli altri.

Per ciascun soggetto ho tenuto calcolo del giorno e dell'ora degli esperimenti, della dieta seguita, del trattamento terapeutico, delle condizioni soggettive, ecc. È noto infatti che in uno stesso individuo il tracciato della fatica varia notevolmente col mutare di queste diverse influenze (MOSSO, MAGGIORA, PATRIZI, MANCA, HARLEY, ROSSI). Nel caso speciale del diabete, volendo inoltre vedere quale rapporto potesse esservi fra la glicosuria e il lavoro muscolare, ho raccolto ancora tutti i dati relativi alla quantità delle urine, dello zucchero, dell'acetone, dell'acido diacetico.

Ho distinto le osservazioni ergografiche secondo alcuni periodi clinici, quelli cioè della dieta mista, oppure carnea, e quelli col bagno pneumatico o senza, per quei casi in cui veniva sperimentata la cura del bagno d'aria compressa (FORLANINI).

Per eliminare il momento psichico dal fenomeno della contrazione nel lavoro volontario ho ricorso all'eccitamento artificiale elettrico, servendomi di una batteria a sei elementi Léclanché, la cui forza elettromotrice si mantiene per alcuni giorni pressochè costante. Ho registrato così tanto gli ergogrammi involontari che i singoli miogrammi. Nel primo caso il dito medio

(1) Devo alla gentilezza del prof. Mosso l'ergografo di cui mi sono sempre servito, come pure un motore Marey.

(2) CH. HENRY (Compte rendu de la Société de Biologie, 1895, n. 33) ha proposto un nuovo dinamometro di potenza, in cui non si tratta di pressione o di trazione, come negli ordinari dinamografi, e la registrazione del lavoro è più completa.

di destra era obbligato a flettersi sollevando un peso costante di 1 kg. col ritmo di 2". La corrente attraversava il rocchetto di una slitta Dubois-Reymond e percorreva il braccio attraverso a due elettrodi, i quali venivano applicati in posizione sempre uguale lungo il solco bicipitale interno e fissati al braccio con una fascia elastica. Le interruzioni della corrente erano date dalla lamina vibrante del martelletto della slitta. Il ritmo degli eccitamenti era segnato dal pendolo di un metronomo. La distanza dei rocchetti non cambiava mai per esperienze, le quali dovevano essere comparate tra loro. Per studiare le singole contrazioni muscolari le condizioni dell'esperienza venivano alquanto modificate, rimanendo costanti la sorgente elettrica e l'eccitamento indiretto del muscolo. Nel circuito veniva interposto un segnale interruttore Deprez e un interruttore a mercurio; la corrente era obbligata ad attraversare il rocchetto, rimanendo fissa la lamina del martelletto. Ad ogni oscillazione del pendolo aveva luogo una scossa di contrazione del flessore superficiale, che registravo mediante due tamburi ad aria. Quello trasmettitore era situato sul ventre muscolare del flessore superficiale della mano destra; quello ricevitore, congiunto al primo da un breve tubo di gomma, si trovava in vicinanza di un cilindro Marey, registrato a grande velocità. Sotto alla penna scrivente eravi il segnale interruttore Deprez, al quale potevo raccordare un diapason a 50 vibrazioni per 1", e segnare così dei tempuscoli uguali a $\frac{1}{50}$ di 1".

Per questa disposizione la curva registrata era quella di ispessimento del muscolo, e sulle contrazioni sviluppate all'apertura del circuito veniva misurato il tempo dell'eccitazione latente e dell'energia crescente e decrescente.

Le mie numerose ricerche sul lavoro muscolare, sia volontario che artificiale, sono state eseguite sopra 7 individui diabetici, dei quali 3 di grado grave, 3 di grado meno grave e 1 con poliuria semplice. Per ciascun caso di diabete non riporterò che brevi cenni di storia clinica, e mi limiterò alle cifre medie e ai dati principali, quali risultano dal diario delle esperienze e dalla abbondantissima raccolta di tracciati.

OSSERVAZIONE I (9 U.). — H. P., d'anni 29, merciaio ambulante, celibe. Entrato in Clinica il 26 marzo 1895.

Avvertì i primi disturbi della malattia verso la fine del dicembre 1894. In seguito a un disordine dietetico provò sete intensa, che andò crescendo con poliuria e bolimia. Alla debolezza generale tenne dietro dimagramento.

Esiti di pericardite e pleurite sinistra. Stato di nutrizione deficiente; muscolatura esile, floscia. Orine cmc. 6000, zucchero gm. 197, acetone non dosabile, acido diacetico assente.

Tabella riassuntiva delle esperienze - Valori medi.

Incitamento della volontà - Ritmo 2" - Peso: chilogrammi 3 - Dito medio di destra.

Periodi clinici	Lavoro meccanico in 50 contrazioni	Numero delle contrazioni	Ampiezza massima	Ampiezza minima	Orina	Zucchero	Acetone	Dinamometria	Peso
	kgmetri		cm.	cm.	cmc.	gm.	millgm.		kg.
I. 26 marzo - 9 aprile.									
Dieta mista.....	4.960	111	4.9	1.3	10250	481	non dosabile	31	51.1
II. 10 aprile - 4 luglio.									
Dieta carnea.....	5.114	107	4.9	1.5	3960	109	133	42.8	56.3

Ergogrammi volontari. — Il minimo di lavoro (4.080) si osserva durante la dieta mista il 29 marzo sera; il massimo (5.758) con la dieta carnea il 20 aprile sera: differenza 1.678. Il tipo della curva della fatica non differisce notevolmente nei due periodi; le contrazioni,

piuttosto ampie all'inizio, si abbassano gradatamente e si mantengono quindi ad un'altezza pressochè uguale. L'ammalato non raggiunge mai l'esaurimento completo (ampiezza minima 0.9), ma soltanto una sensazione di stanchezza dopo una serie molto lunga di contrazioni. La minore ampiezza delle contrazioni iniziali (4) si presenta nel periodo della dieta mista, e coincide col minimo di lavoro. Il maggior numero di contrazioni (162) si osserva durante la dieta carnea, il 17 aprile sera (V. tracciato I), con un'ampiezza massima di 4.9 e un lavoro meccanico di 5.295 nelle prime 50 contrazioni. Corrispondentemente al numero minimo di contrazioni (90), verificatosi il 29 marzo durante la dieta mista, l'ampiezza massima è di 5.5 e il lavoro meccanico 4.080. La differenza tra il lavoro prima del regime carneo e poco tempo dopo cominciato è rappresentata da un aumento di 1.137 chilogrammetri. Non si presenta mai il fenomeno della contrattura, se non negli ergogrammi a serie, in cui il lavoro all'ergografo veniva ripetuto ad intervalli successivi di 10'. (V. tracciato II). Questo fenomeno però si è verificato soltanto nel periodo della dieta mista e non più in quello della dieta carnea.

Ergogrammi involontari. — Le prime contrazioni sono più ampie; le successive vanno degradando in modo poco spiccato, mantenendosi quasi ad un livello costante. Mancano contratture. La figura del tracciato è la stessa per i due periodi di dieta: l'altezza di sollevamento invece è maggiore nel secondo di essi. Così il 28 marzo si ha un lavoro di 1.725; il 30 maggio di 2.091 (V. tracciato III).

Contrazione artificiale. — Media del tempo di eccitazione latente 0''.015. Durata dell'energia crescente e decrescente 0''.180 (V. tracciato IV).

Orine. — Da un volume massimo di 14.000 cmc., il 3 aprile, scesero fino a un minimo di 2300 il 4 luglio, quando lo zucchero eliminato era ridotto a scarsa quantità. Non risulta una relazione diretta tra il lavoro eseguito e la quantità di zucchero nelle urine. Difatti per un massimo di 780 gm. di zucchero il lavoro è 5.500, mentre per soli 79 gm. esso è di 5.295, e per una quantità non più dosabile al polaristrobometro è ridotto a 4.512. Le modificazioni rilevate per la quantità dell'acetone non corrispondono a quelle della forza muscolare, osservandosi per 5.295 chilogrammetri una percentuale di 70 millgm. d'acetone; per 4.545 la sola reazione qualitativa; e per 5.022 nessuna traccia di acetone.

Dinamometria. — Da un minimo di 21, il 28 marzo, ha raggiunto la cifra di 48 il 13 maggio; è quindi andata aumentando col regime carneo, di pari passo al miglioramento delle condizioni generali e all'aumento del peso del corpo. Non risulta però che i dati dinamometrici e quelli ergografici si corrispondano esattamente. Così, ad es., contemporaneamente al massimo lavoro meccanico il dinamometro ha segnato solo 40 gradazioni.

OSSERVAZIONE II (15 U.). — F. A., d'anni 17, contadino. Ingresso 24 novembre 1894.

A 13 anni si annunciò la malattia con stanchezza generale, urinazione abbondante, fame vivissima. Fu in cura regolare negli anni 1892-93, fino all'aprile 1894.

Esiti di sierositi multiple, alle pleure, pericardio e peritoneo. Riflesso patellare quasi mancante a sinistra; più evidente a destra. Sviluppo deficiente, ma abbastanza regolare per le proporzioni. Nutrizione generale scarsa; assenza di pannicolo adiposo; masse muscolari esilissime, tanto che compare l'ossatura dello scheletro.

Tabella riassuntiva delle esperienze - Valori medi.

Incitamento della volontà - Ritmo 2'' - Peso: chilogrammi 2 - Dito medio di destra.

Periodi clinici	Lavoro meccanico in 50 contrazioni	Numero delle contrazioni	Ampiezza massima	Ampiezza minima	Orina	Zucchero	Acetone	Dinamometria
	kgmetri		cm.	cm.	cmc.	gm.	millgm.	
Dieta carnea	1.143	66	2	0.5	2700	99	195	21

Ergogrammi volontari. — Il lavoro meccanico è sempre stato scarso, con frequenti oscillazioni giornaliere, e talvolta molto basso. Il minimo corrisponde a 0.592 chilogrammetri per 33 contrazioni il 15 luglio; il massimo è di 1.544 nell'ergogramma del 10 marzo, con 74 contrazioni: differenza nella quantità di lavoro 0.952.

La capacità dello sforzo e più ancora la resistenza alla fatica è stata sempre piccola. Ad una contrazione iniziale più ampia tien dietro subito un abbassamento progressivo delle contrazioni. La figura della curva (V. tracciato V) col prolungarsi della dieta carnea non presenta grandi variazioni: si nota solo che gli ergogrammi si fanno meno lunghi, mentre diventano più ampie le contrazioni iniziali (ampiezza massima 2.7 per 62 contrazioni; 2.1 soltanto per 87 contrazioni). L'ampiezza iniziale è stata minima in seguito al-

l'affaticamento dell'ammalato, causato da una passeggiata. In generale si osserva che gli ergogrammi più lunghi hanno una linea di discesa meno ripida e una differenza minore di ampiezza tra le prime contrazioni e le ultime.

Ergogrammi involontari. — La figura dell'ergogramma (V. tracciato VI) è molto simile a quella ottenuta col lavoro volontario, e così pure i dati relativi. Per eccitamenti un po' forti compaiono facilmente contratture e crampi.

Contrazione artificiale. — Periodo di eccitazione latente 0".022. Durata dell'energia crescente e decrescente 0".24. (V. tracciato VII).

Orine. — Non risulta minore il lavoro nei giorni in cui la quantità di zucchero eliminata è stata più alta. Così il 16 maggio, per 150 gm. di zucchero si hanno 1.180 chilogrammetri; il 27 maggio, per 141 gm., 1.056; mentre per 77 gm. si hanno 0.592 di lavoro il 15 luglio; e per 92 gm. 0.798 il 20 aprile. La percentuale dell'acetone è stata sempre considerevole, pari a una media di 195 millgm.; e, al contrario che per lo zucchero, risulta in relazione con le oscillazioni del lavoro muscolare.

OSSERVAZIONE III (4 D.). Diabete insipido. — C. A., d'anni 42, contadina, maritata. Giorno d'ingresso 9 marzo 1895.

Sofferse di ripetuti attacchi di reumatismo poliarticolare. Nell'ultimo, avuto tre anni fa, accusò sete intensa e le orine si fecero abbondanti e molto pallide. Superò nondimeno la sua settima gravidanza; ma nel puerperio le orine divennero abbondantissime e la sete inestinguibile; l'appetito crebbe, non però a dismisura. Le orine in più esami non presentarono zucchero. Si manifestarono dimagrimento, diminuzione delle forze, facile cardiopalmo. Secchezza della bocca molto molesta. Area cardiaca considerevolmente ingrandita; soffio sistolico forte, prolungato, udibile sopra tutta l'area di ascoltazione, ma specialmente sulla sede dell'urto della punta. Gravidanza (8ª), in corso da 4 mesi circa.

Pannicolo adiposo piuttosto scarso; sviluppo delle masse muscolari discreto. Carattere propenso alle idee malinconiche.

Orine cmc. 7400. Densità 1005, pallidissime, trasparenti; assenza di albumina e zucchero. Da un massimo di 8700 cmc. il 27 febbraio, si raggiunge, mediante la limitazione del bere, un minimo di 2350 il 27 marzo. Questi estremi sono perfettamente corrispondenti alla quantità d'acqua giornalmente ingerita, la quale da un massimo di 8000 venne riducendosi ad un minimo di 2000. A tale risultato si arrivò mitigando contemporaneamente la prepotente arsura mediante semplici lavature boccali con acqua di menta alcoolizzata. (Acqua 500 gm., essenza di menta 50 gm., alcool 10 gm.). La somministrazione invece a più riprese di oppio, di cocaina (0.10 × 100 gm.), di glicerina (gm. 100), di estratto di valeriana (fino a gm. 20), non aveva condotto mai a una mitigazione della sete. Questo caso quindi mi pare una conferma al concetto che la poliuria semplice sia secondaria ad un'esaltazione morbosa del senso della sete (ECKEL).

Tabella riassuntiva delle esperienze - Valori medi.

Incitamento della volontà - Ritmo 2" - Peso: chilogrammi 3 - Dito medio di destra.

Periodi clinici	Lavoro meccanico in 50 contrazioni	Numero delle contrazioni	Ampiezza massima	Ampiezza minima	Orina	Liquidi bevuti	Dinamometria
	kgmetri		cm.	cm.	cmc.	cmc.	
I. 14 febbraio - 21 marzo.							
Cocaina - Glicerina	3.097	198	2.5	1.1	6770	6700	32
II. 22 marzo - 17 aprile.							
Lavature boccali.....	2.427	141	2.1	0.6	3000	2230	32

Ergogrammi volontari. — Il massimo lavoro (3.579 il 18 marzo sera), si è osservato nel periodo di abbondante ingestione d'acqua; il minimo (2.379 il 4 aprile sera) invece nel periodo di limitata ingestione d'acqua (V. tracciato VIII). Differenza 1.200. Il massimo numero di contrazioni è stato 351, l'8 marzo sera, nel primo periodo; il minimo, 111, il 17 aprile mattino, nel secondo periodo. Il tipo della curva della fatica è rappresentato da una serie molto lunga di miogrammi, poco ampi e quasi isometrici (V. tracciato IX). L'ampiezza massima delle contrazioni iniziali si ebbe nel primo periodo, il 18 marzo sera, corrispondente a 2.8; la minima per le stesse, pari a 2.1, si è osservata nel secondo periodo, il 28 marzo e il 30 marzo mattina. Non si è mai presentato il fenomeno della contrattura.

Nel lavoro all'ergografo l'ammalata non arriva mai all'esaurimento completo; però la stanchezza è avvertita maggiormente nel secondo periodo, quando essa si astiene dal bere,

mentre nel primo compare molto tardi e in minor grado. Non sono note che poche osservazioni sull'influenza dei liquidi bevuti sul lavoro muscolare, fra cui alcune di CHRIST, mediante l'ergostato: ora, nel nostro caso di diabete insipido, con certezza si è dimostrato, mediante l'ergografo, una notevole diminuzione del lavoro muscolare nel periodo di limitata ingestione d'acqua. Col rendere possibile questa limitazione, ingannando il bisogno del bere, si è notato contemporaneamente nell'ammalata un senso di stanchezza aumentato, una diminuzione di appetito, dolori muscolari e stiramenti ai polpacci, sonno diminuito, bisogno di bagnarsi frequentemente la bocca. A spiegare questa diminuita resistenza del potere muscolare potrebbe valere forse un'interpretazione simile a quella data da MANCA e ASCOLI, per l'influenza del digiuno sul potere muscolare. Un'influenza psichica è qui maggiormente ammissibile, data l'inclinazione alle idee malinconiche e lo stato di gravidanza dell'ammalata. Il disagio creato dallo stimolo insoddisfatto della sete poteva essere un momento adinamico. Di più, lo sforzo impiegato al compimento del lavoro era tale da produrre, specialmente negli ultimi giorni delle osservazioni, una frequenza grande del respiro e un violento cardiopalmo, e in queste condizioni aveva termine il lavoro ergografico.

Ergogrammi involontari. — All'incitamento elettrico la curva della fatica risulta assai diversa da quella ottenuta mediante l'eccitamento della volontà. Il profilo di essa è rappresentato non da una retta, ma da una linea curva con la convessità verso l'alto, che si abbassa fino a raggiungere quasi l'ascissa (V. tracciato X). L'altezza di sollevamento in 50 contrazioni corrisponde a m. 1.800 nel primo periodo e a 1.904 nel secondo; l'altezza massima per entrambi i casi è di 4.2. Soltanto quando ho impiegato uno stimolo piuttosto debole sono riuscito ad ottenere un ergogramma artificiale molto simile a quello volontario, costituito cioè da una serie di miogrammi di limitata ampiezza, presentanti in profilo una linea retta anziché una curva. Non si è manifestato per incitamenti ben tollerati il fenomeno della contrattura. Per eccitamenti troppo forti o troppo prolungati ho veduto invece comparire una leggera contrattura, e contemporaneamente l'ammalata accusava dolori piuttosto vivi e un senso di stiramento lungo tutto il braccio, con ipoestesia tattile.

OSSERVAZIONE IV (1 U.). — C. A., d'anni 54, insegnante, celibe.

Da alcuni mesi dimagramento, con diminuzione delle forze e polidipsia.

Masse muscolari discretamente sviluppate. Dinamometria 45.

Orine 3000 cmc.; zucchero 160 gm.

Ergogrammi volontari (mano destra, kg. 3, ritmo 2"). — Contrazioni piuttosto ampie all'inizio, declinano dopo le prime e si mantengono quindi ad un'altezza costante per lungo tempo. La stanchezza è comparsa sempre prima dell'esaurimento del tracciato, e la figura di questo non si è modificata durante il periodo di miglioramento conseguito mediante la dieta carnea.

OSSERVAZIONE V (7 D.). — P. M., d'anni 60, casalinga, vedova.

Stato di considerevole polisarcia. Dinamometria 50. Nelle orine scarsa quantità di zucchero, che non scompare nemmeno con la dieta carnea prolungata.

Ergogrammi volontari (mano destra, kg. 3, ritmo 2"). — Serie lunga di contrazioni poco ampie e decrescenti insensibilmente.

OSSERVAZIONE VI (13 U.). — T. P., d'anni 18, calzolaio. Giorno d'ingresso 16 ottobre 1894.

Nel mese di gennaio 1893, senza una causa rilevabile, cominciò ad avvertire molta sete, vivo appetito e debolezza generale; ai quali sintomi si accompagnarono abbondante urinazione e dimagramento. Apice sinistro abbassato con ipofonesi alla parte alta del torace. Scarsa mobilità del margine polmonare inferiore dallo stesso lato. Masse muscolari scarse, flosce; assenza di pannicolo adiposo.

Tabella riassuntiva delle esperienze - Valori medi.

Incitamento della volontà - Ritmo 2" - Peso: chilogrammi 3 - Dito medio di destra.

Periodi clinici	Lavoro meccanico in 50 contrazioni	Numero delle contrazioni	Ampiezza massima	Ampiezza minima	Orina	Zucchero	Acetone	Dinamometria	Peso
	kgmetri		cm.	cm.	cmc.	gm.	millgm.		kg.
I. 20 dicemb. 1894 - 27 febbraio 1895. Dieta carnea - Bagno d'aria compressa.....	2.080	85	2.5	0.6	3000	108	?	—	36.3
II. 28 marzo - 13 luglio. Dieta carnea sola	1.746	52	2.8	0.45	3990	126	230	31	38.2

Ergogrammi volontari. — Nei primi giorni delle sedute ergografiche si hanno tracciati piuttosto lunghi (109 contrazioni in media), contrazioni poco ampie, ineguaglianze nella linea di discesa. Successivamente il tipo della curva diventa regolare e si mantiene tale in tutta la serie delle esperienze, rappresentato cioè da una linea curva, leggermente concava verso l'alto. Inoltre con l'assumere carattere di stabilità, l'ergogramma presenta una maggiore ampiezza delle contrazioni iniziali, ma minore lunghezza. Non si osserva mai la comparsa di contratture. Il massimo lavoro si nota durante il periodo della cura d'aria compressa (2.502 il 9 marzo) (V. tracciato XI); il minimo, quando è stato sospeso il bagno pneumatico (1.632 il 29 aprile). L'ampiezza maggiore delle contrazioni iniziali (3.2) si osserva generalmente nei tracciati con minor numero di contrazioni (48). Quando però il lavoro totale è considerevole, si trovano contemporaneamente e una maggiore ampiezza e un maggior numero di contrazioni. Dopo una passeggiata il lavoro compiuto all'ergografo è stato molto scarso (1.281) e molto ripida la linea discendente della curva.

Nel periodo di sospensione del bagno, sebbene l'ammalato crescesse di peso, e facesse moto nella Clinica e fuori, pure la resistenza al lavoro si è dimostrata diminuita; invece la capacità allo sforzo è ancora elevata (ampiezza massima delle contrazioni e dinamometria) (V. tracciato XII).

Ergogrammi involontari. — All'eccitamento elettrico il lavoro compiuto (V. tracciato XIII) è un po' maggiore che per l'incitamento della volontà. Media dell'altezza di sollevamento in 50 contrazioni (m. 1.200). Il dato dell'ampiezza massima invece è eguale, e simile risulta pure il tipo della curva, sebbene si abbia una serie più lunga di contrazioni. In parecchi tracciati si verificano delle contratture.

Orine. — Col periodo di minore lavoro non coincide la massima quantità di zucchero eliminato; ma invece una percentuale di acetone piuttosto elevata.

OSSERVAZIONE VII (8 D.). — M. A., d'anni 28, contadina, maritata, entrata in Clinica il 4 novembre 1894.

Nel dicembre 1893 sono comparsi i primi sintomi della malattia, e andarono continuamente aggravandosi. Stato di abbattimento; giace in posizione quasi passiva; lentezza nei movimenti e ritardo nella percezione. Nutrizione generale assai scaduta. Muscoli flosci, diminuiti di volume, ridotti a cordoni sciolti e flaccidi. Pelle arida, secca, con pitiriasi. Cataratta doppia. Apice sinistro abbassato; suono smorzato timpanico, qualche crepito alla parte alta del torace a sinistra. Abolito il riflesso rotuleo d'ambo i lati.

Orine: quantità cmc. 5000; zucchero 352 gm.; acetone millgm. 190; albumina e alcuni cilindri jalini granulosi.

Tabella riassuntiva delle esperienze - Valori medi.

Incitamento della volontà - Ritmo 2" - Peso: chilogrammi 3 - Dito medio di destra.

Periodi clinici	Lavoro meccanico in 50 contrazioni	Numero delle contrazioni	Ampiezza massima	Ampiezza minima	Orina	Zucchero	Acetone	Dinamometria
	kgmetri		cm.	cm.	cmc.	gm.	millgm.	
I. 22 febbraio - 6 marzo.								
Dieta mista - Oppio	1.713	109	2.4	0.6	5000	502	177	—
II. 7 marzo - 26 marzo.								
Dieta mista sola.....	1.906	111	2.3	0.6	5520	356	363	23
III. 27 marzo - 4 giugno.								
Dieta carnea - Bagno pneumatico	1.956	78	2.7	0.5	3050	162	198	25.5
IV. 5 giugno - 13 luglio.								
Dieta carnea sola.....	1.946	72	2.7	0.5	2240	81	130	23

Ergogrammi volontari. — La media del lavoro utile, tenuto calcolo del leggero carico, è sempre stata scarsa. Non si è modificata gran che durante la cura; anzi risulta che la resistenza alla fatica (numero delle contrazioni) è andata diminuendo. La media più bassa di lavoro si nota nel periodo della dieta mista, con associato l'oppio (3.5 centgm. *pro die*). Nella dieta mista sola si ha un leggero rialzo, spiegabile forse con l'allontanamento dell'in-

fluenza ipocinetica dell'oppio (Rossi). La media del lavoro meccanico nel periodo del bagno pneumatico cresce pochissimo, ma contemporaneamente è diminuito il numero delle contrazioni e aumentata invece l'ampiezza dei miogrammi. Dati quasi identici risultano dopo sospeso il bagno; la media della dinamometria è però abbassata. La dieta carnea si è dimostrata mal tollerata da principio, e la quantità minima di lavoro meccanico (1.548) si è verificata appunto con fenomeni di intossicazione il giorno 24 aprile, in cui l'acetone nelle urine fu di 210 millgm. e l'acido diacetico molto abbondante (V. tracciato XIV). Successivamente però, temperando gradatamente la dieta e continuando la cura pneumatica, si è potuto raggiungere l'esclusione dei carboidrati dall'alimentazione. Il lavoro massimo (2.278) si è osservato appunto nel periodo del bagno pneumatico associato alla dieta carnea assoluta il giorno 26 maggio. La media del numero delle contrazioni durante la dieta mista (110) è stato superiore a quello durante la dieta carnea (75); l'ampiezza massima invece e il lavoro meccanico un poco minori. Risulta quindi non aumentata la resistenza alla fatica, ma maggiore l'energia delle contrazioni nel periodo della dieta carnea e del bagno pneumatico. In rapporto a ciò il tipo della curva presenta alcune modificazioni. Mentre al principio della cura la linea di abbassamento dei miogrammi ergografici è poco marcata, a cura avanzata invece essa appare più ripida. Inoltre il profilo della curva si fa più regolare, e la serie delle contrazioni meno lunga. (Confronta tracciati XV e XVI). In conclusione, in questo caso, come in altri precedenti, risulta questo fatto, che con un numero maggiore di contrazioni, l'ampiezza massima dei miogrammi è minore di quella che presentano gli ergogrammi con un numero più piccolo di contrazioni. Talvolta, contemporaneamente ad una maggiore ampiezza delle contrazioni iniziali, si osserva anche il manifestarsi di contratture.

Ergogrammi involontari. — È spiccatissimo il fenomeno della contrattura in tutti gli ergogrammi mediante l'eccitamento elettrico (V. tracciato XVII), tanto che non ho mai potuto ottenere un tracciato regolare. Lo stimolo di una corrente un po' leggera riusciva inefficace; più forte, provocava dolori e talvolta crampi lungo tutto il braccio, contro i quali giovavano alcune applicazioni di massaggio (fenomeni di reazione degenerativa).

Contrazione artificiale. — La curva di ingrossamento del ventre muscolare è poco ampia e tarda. Media del tempo di eccitazione latente 0".25. Media della durata dell'energia crescente e decrescente 0".30 (V. tracciato XVIII).

Dopo essersi contratto il muscolo non si rilascia subito completamente. Il tempo dell'eccitazione latente si fa minore dopo che ha agito qualche tempo uno stimolo elettrico. Comparendo l'affaticamento del muscolo, cresce molto il periodo di eccitazione latente.

Orine. — La diminuzione della quantità delle urine, dello zucchero e dell'acetone, ottenuta mediante la dieta carnea e la cura pneumatica, è considerevole; non sembra però risultare un rapporto diretto tra queste modificazioni e la quantità del lavoro muscolare all'ergografo, perchè l'aumento complessivo verificatosi nel lavoro meccanico (+ 0.730) è troppo piccolo. È notevole invece il fatto di una minima quantità di lavoro durante l'insorgere di fenomeni d'intossicazione, con comparsa di grande quantità di acetone e di acido diacetico nelle urine.

Dall'esame complessivo dei valori ergografici e miografici, che riguardano l'affaticamento muscolare dei diabetici, risulta anzitutto che il lavoro meccanico e l'eccitabilità muscolare di questi ammalati sono generalmente abbassati. Esistono però notevoli differenze secondo il grado diverso di gravità del diabete, come pure secondo i periodi del suo decorso. Nelle forme più avanzate (osservazioni II, VI, VII) si ha un lavoro meccanico molto scarso, un numero limitato di contrazioni, un'ampiezza piccola di queste, un affaticamento rapido, non di rado accompagnato da contratture. I tracciati ergografici volontari risultano di una serie di miogrammi rapidamente decrescenti di altezza fino all'esaurimento. La massima delle contrazioni iniziali si osserva quasi sempre negli ergogrammi più brevi, e talvolta vi si associano contratture. I tracciati involontari riescono di rado regolari, perchè ad eccitare il muscolo occorre una corrente piuttosto forte, con la quale insorgono facilmente contratture e crampi (reazione degenerativa). Tutta la curva appare allungata; il periodo di eccitazione latente è più grande del normale. Nei casi meno gravi (osservazioni I, IV V), come pure nel diabete insipido (osservazione III), spiccano invece questi due fatti: l'uno, la lunghezza considerevole dei tracciati ergografici; l'altro, l'altezza poco varia dei miogrammi. L'esaurimento completo non si raggiunge quasi mai; è raro il manifestarsi di contratture. Per questi caratteri la quantità del lavoro, come pure la resistenza

alla fatica, appaiono piuttosto elevati in questi soggetti. In quegli ergogrammi in cui è massima l'ampiezza delle contrazioni iniziali si nota per lo più un lavoro meccanico maggiore in minor numero di contrazioni.

Questo fatto si verifica in modo evidente per gli ergogrammi scritti mediante l'eccitamento artificiale elettrico sufficientemente forte (osservazione III). Infine, nelle singole contrazioni muscolari il periodo di eccitazione latente è pressochè normale ($\frac{1}{100}$ di secondo). Riassumendo dunque le differenze relative ai gradi diversi della stessa malattia, si ha che in quelli più gravi si presenta scarsità di lavoro e di eccitabilità; in quelli meno avanzati invece l'affaticamento appare molto ritardato, la quantità di lavoro e l'eccitabilità muscolare non variano notevolmente.

In quale relazione possono trovarsi questi fatti con l'alterazione del ricambio propria del diabete? 1. Per le mie ricerche non è provato che l'aumentata o diminuita eliminazione dello zucchero nelle urine eserciti per sé qualche influenza diretta sul lavoro muscolare dei diabetici. Talvolta i valori ergografici più elevati si sono osservati appunto nei giorni in cui è stata maggiore la percentuale dello zucchero. Non si può quindi dire che l'incapacità dell'organismo a fissare i carboidrati influisca direttamente abbassando il potere muscolare dei diabetici. 2. La dieta carnea assoluta, solo quando non è riuscita ben tollerata, ha dimostrato anche alle misurazioni ergografiche una forte diminuzione dell'energia muscolare (osservazione VII). A questo riguardo il bagno d'aria compressa in un caso (osservazione VII) ha recato un beneficio indiretto sulla forza muscolare, rendendo cioè tollerata una dieta carnea che da sola non era sopportata. 3. All'acetone si può attribuire in parte un'azione ipocinetica nel lavoro ergografico, ma non esclusivamente, perchè talora, anche con forti quantità di esso nelle urine, le differenze nei tracciati di uno stesso soggetto sono state piccole. Sembra nondimeno verosimile l'ammettere che speciali sostanze tossiche circolanti nel sangue diabetico (sovracidificazione dell'organismo? leucomainemia? uricacidemia?), prodottesi da perverso ricambio dell'organismo (MINKOWSKY), esercitino un'influenza ipocinetica, abbassando l'eccitabilità sia dei centri nervosi che delle terminazioni dei nervi nei muscoli. Questa intossicazione varrebbe a spiegare la scarsa energia muscolare, che si presenta anche in soggetti diabetici in cui il sistema muscolare non ha apparentemente sofferto, e in cui la quantità dello zucchero e dell'acetone nelle urine non è ragguardevole. Ad essa si potrebbe pure riferire in parte l'affaticamento e lo scemare con esso dell'eccitabilità normale del muscolo, senza pensare ad un accumulo di prodotti di decomposizione muscolare (RANKE) o ad un eccessivo consumo di albumina nell'organismo dei diabetici (CANTANI, EBSTEIN).

Il modo di presentarsi dell'affaticamento muscolare nei diabetici si deve ritenere una caratteristica di questi soggetti? Anzitutto si deve notare che i sintomi generali di debolezza, dimagramento, ecc., del diabete non esprimono altro che alterazioni avvenute nell'organismo per la perdita dello zucchero. La scarsità del lavoro meccanico si presenta qui, come in diversi stati di miostenia da distrofia muscolare, in cui si trova generalmente modificata l'eccitabilità propria del muscolo (MENDELSON); inoltre può osservarsi in casi di prostrazione nervosa, e allora alla miostenia locale non va dato altro significato che quello di un'astenia generale. In secondo luogo la lunghezza dei tracciati ergografici non basta per far ammettere un'inesauribilità dei muscoli che lavorano. Difatti si danno soggetti sani i quali non arrivano mai col lavoro ergografico ad una stanchezza completa, e la curva della fatica si prolunga per un tempo indefinito. Inoltre, compiuto un tracciato all'ergografo fino a stanchezza, se il soggetto si sforza ancora, non è raro osservare nel tracciato dei periodi o gruppi di contrazioni, che si prolungano talvolta

per molto tempo. La curva data da soggetti vecchi o molto giovani è piuttosto lunga. Quando poi il peso di carico non è sufficientemente grande, l'affaticamento è ritardato, o non si raggiunge completo; così pure, quando al movimento di flessione non concorrono contemporaneamente l'azione del muscolo flessore superficiale e profondo della mano (STOKVIS, LANGENMEYER), oppure quando vi coopera l'azione di altri muscoli oltre i flessori (ad esempio, per eccitamenti elettrici troppo forti). Riguardo infine alla figura dell'ergogramma, già è stato notato da Mosso che "il tracciato della fatica è del tutto individuale, non solo, ma che è variabilissimo nello stesso individuo per poco che variano le condizioni in cui l'ergogramma viene scritto." Ora, nei tracciati ergografici dei diabetici un dato molto variabile è l'ampiezza delle prime contrazioni, e l'energia appunto delle contrazioni iniziali è della massima importanza per la forma del tracciato non solo, ma anche per la durata del lavoro. Difatti abbiamo veduto che il lavoro meccanico rappresentato da un determinato numero di contrazioni è quasi sempre maggiore negli ergogrammi più brevi, e che si ha un numero di contrazioni minore in quei tracciati in cui l'altezza delle contrazioni fin dal principio è maggiore. Inoltre la grande lunghezza dei tracciati, quale si è verificata in casi miei e di PANTANETTI, coincide con un'altezza limitata e quasi costante dei miogrammi (1). Questi fatti dimostrano che l'ampiezza massima delle contrazioni, il numero di queste e il lavoro meccanico stanno in certi rapporti fra di loro. Per spiegare questi rapporti bisogna considerare che nell'eccitamento muscolare volontario entrano fattori tanto periferici che centrali; oltre a ciò, per un soggetto che lavora, come esiste un peso-limite secondo lo stato muscolare di esso (WEBER), esiste pure, a peso costante, un limite di resistenza al lavoro secondo lo sforzo delle contrazioni. Ora, all'energia delle contrazioni concorre non solo l'eccitabilità e l'energia del muscolo, ma anche quella dell'apparato nervoso; ed è noto che lo sforzo nervoso si fa tanto maggiore quanto più diminuisce l'eccitabilità del muscolo (ponometro di Mosso). Si comprende quindi come sui dati ergografici dei diabetici possa influire lo stato di depressione nervosa propria di questi ammalati, oltre a speciali condizioni anomale dell'organo contrattile. Nelle forme gravi, in cui all'adinamia generale si associa la distrofia muscolare, si ha scarsezza del lavoro meccanico dell'ampiezza delle contrazioni; esaurimento tanto più rapido quanto maggiore è lo sforzo iniziale, e contemporanea comparsa delle contratture. Nelle forme più leggiere invece, come pure nel diabete insipido, in cui esiste la prostrazione nervosa, mentre la distrofia muscolare è di poco momento, la resistenza al lavoro è cresciuta e l'altezza delle contrazioni varia poco, perchè l'energia propria del muscolo viene esaurita lentamente. Quando invece aumenta l'energia degli impulsi motorî cerebrali, le contrazioni si fanno più ampie, ma l'esaurimento del muscolo anticipa. Le ricerche quindi intorno all'affaticamento muscolare dei diabetici permettono di concludere: 1. La miostenia locale ha il significato sia di un'astenia generale, che di una distrofia muscolare. 2. L'affaticamento anticipato può stare in rapporto con alterazioni proprie dei muscoli e con una maggiore energia degli incitamenti volontari. 3. Il prolungarsi indefinito del lavoro va interpretato come una conseguenza della diminuita energia degli impulsi motorî cerebrali (poca eccitabilità del paziente). 4. Agirebbero da ipocinetici sul lavoro dei muscoli dei principî tos-

(1) L'isometria delle contrazioni può dipendere anche da cause di errore, come ad esempio quando il peso è troppo leggero; quando non si effettua tutto lo sforzo fin dal principio del lavoro, e quando nel movimento del medio intervengono degli spostamenti della mano e del braccio (stimoli elettrici troppo forti). In fine mi è occorso di osservare questa particolarità in persone non addestrate al lavoro all'ergografo, le quali dopo qualche esercizio però presentavano un tipo di tracciato costante.

sici, sulla cui natura non si è completamente in chiaro. Fra essi spetta forse una parte all'acetone e ad altre sostanze probabilmente affini (acido ossibutirrico, diacetico, ammoniac), le quali accompagnano i sintomi d'intossicazione acida del diabete (KUSSMAUL, PENZOLDT). Quantunque nel diabete l'importanza di queste sostanze è secondaria a quella della glicosuria (HIRSCHFELD), è d'altra parte noto che l'acido ossibutirrico può presentarsi anche in caso di diabete in cui il deterioramento non è spiccato, e che inoltre l'acetone è capace di provocare negli animali uno stato di depressione con rilasciamento dei muscoli fino all'anestesia completa (TAPPEINER).

Letteratura.

ASCOLI, *Osservazioni cliniche sopra un digiunatore*. Il Policlinico, 1895, n. 6.

ABELOUS, *Sur la fatigue*. XI Congresso medico internazionale, Roma, 1894.

BLOCC et ONANOFF, *Séméiologie et diagnostic des maladies nerveuses*. Paris, 1892.

BOSSI, *Sur l'action ecbolique du sucre administré durant l'accouchement*. Arch. ital. de Biologie, T. XXI.

BROWN-SÉQUARD, *Remarques sur les expériences de Copriati sur la force nerveuse et musculaire chez l'homme mesurée par l'ergographe de Mosso*. Arch. de Physiol., 24, 1892, pag. 754.

BUNGE, *Chimica fisiologica e patologica*. Milano, Vallardi.

CANTANI, *Trattato delle malattie del ricambio*.

COPRIATI, *Deux expériences avec l'ergographe de Mosso*. Ann. di Nevrol., 1892, fasc. 1-3, pag. 2-32.

EBSTEIN, *Le régime des diabétiques*. Paris, 1893.

EDINGER, *Untersuchungen über die Zuckungskurve des menschlichen Muskels im gesunden und kranken Zustande*. Zeitschrift für klin. Med., VI, Bd. IX.

FOULANINI, *Sull'aeroterapia*. V Congresso medico internazionale, 25-28 ottobre 1892.

VAUGHAM HARLEY, *The value of sugar and the effect of smocking on muscular work*. Journal of Physiology, vol. XVI, 1894. Meeting of the British med. Ass. London, July-August 1895.

HIRSCHFELD, *Ueber die Acetonurie und das Coma diabeticum*. Zeitschr. f. klin. Med., XXVIII, H. 1-2.

HOFFMANN, *Lehrbuch der Constitutionskrankh.*

KAUFMANN, *Glycogène dans le sang chez les animaux normaux et diabétiques*. Soc. de Biologie, n. 9, 1895.

LANDOIS, *Trattato di fisiologia*.

LOMBARD, *Some of the influences which affect the power of voluntary muscular contractions*. Journ. of Physiol., Bd. 13, 1892, n. 1-2. — *Altérations in the strength which occur during fatiguing voluntary muscular work*. Journ. of Physiol., Bd. 14, 1893, n. 1.

MANCA, *Esperienze intorno all'influenza del digiuno sulla forza muscolare*. R. Accad. di Med. di Torino, LVII, X.

MAGGIORA, *Le leggi della fatica*. Reale Accademia dei Lincei, Roma, 1888.

MENDELSON, *Recherches cliniques sur la période d'excitation latente des muscles dans différentes maladies nerveuses*. Arch. de Physiol., 1880.

MONARI, Reale Accademia Medica di Roma, anno XV, fasc. I, 1888-89.

MOSSO A., *Les lois de la fatigue étudiées dans les muscles de l'homme*. Arch. ital. de Biologie, T. XIII, fasc. I. — *La fatica*. Milano, Treves, 1891.

MOSSO U. e PAOLETTI, *Influenza dello zucchero sul lavoro dei muscoli*. Reale Acc. dei Lincei, Roma, 1893.

V. NOORDEN, *Trattato sul diabete*. Traduz. del dott. ASCOLI, 1895.

PANTANETTI, *Saggio di ricerche sull'affaticamento muscolare in alcuni stati patologici*. Il Policlinico, 1894, n. 1-2, 4, 6.

PATRIZI e MENSÌ, *La contrazione artificiale dei muscoli volontari nel neonato umano*. Pediatria, fasc. 12, 1893.

PATRIZI, *L'azione del caldo e del freddo sulla fatica dei muscoli dell'uomo*. Giorn. R. Accad. di Med. di Torino, 1892, n. 11-12. — *Oscillazioni quotidiane del lavoro muscolare in relazione alla temperatura del corpo*. Giorn. R. Accad. di Med. di Torino, 1892, n. 1.

PAVY, *Die Physiologie der Kohlenhydrate*. Aug. v. Grube, 1895.

PENZOLDT, *Acetonurie*. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 34.

ROSSI, *Ricerche sperimentali sulla fatica dei muscoli umani sotto l'azione dei veleni nervosi*. Rivista di Freniatria e Medic. leg., vol. XX, fasc. III e IV, 1894.

SEEGEN, *Diabetes mellitus*. Berlin, 1893.

STOKVIS, *On the influence of the use of sugar on muscular work*. Meeting of the British med. Ass. London, July-August 1895.

TAPPEINER, *Ueber die giftigen Eigenschaften des Acetons*. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 34.

TARCHANOFF, *Expériences ergographiques sur l'influence de différentes conditions sur la fatigue musculaire chez l'homme*. XI Congresso med. internaz., Roma, 1894.

VINAJ, *Ricerche sopra l'influenza delle operazioni idroterapiche sulla resistenza dei muscoli alla fatica*. XI Congresso medico internazionale, Roma, 1894.

WALLER, *Human Physiology*. London, 1893. — *The Brain*. London, 1894. — *The Journal of Physiology*, vol. XIII, 1892.

ZOTH u. PREGL, *Zwei ergographische Versuchsreihen über die Wirkung orchitischen Extractes*. Arch. f. Phys. von Pflüger, 62 Bd., 8-9 Heft, 1896.

Diritti di proprietà riservati. — L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel POLICLINICO o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I. Prof. G. Baccelli - *Splenectopia e Lapsus splenis*. — II. Dott. Eugenio Centanni - *La depurazione dei vaccini a scopo curativo. 1ª comunicazione: Concetto generale della depurazione*. — III. Dott. Giuseppe Cardi - *Sulla « linite plastica » del Brinton*. — IV. Dott. V. Ascoli - *Sull'iperleucocitosi digestiva*. — V. Dott. Stefano Camilla - *Analisi chimica delle Acque Albule presso Tivoli (provincia di Roma)*.

I.

R. ISTITUTO DI CLINICA MEDICA IN ROMA

Splenectopia e Lapsus splenis.

Lezione del prof. G. BACCELLI, raccolta dal dott. AGENORE ZERI, aiuto

SOMMARIO: La splenectopia semplice e il lapsus splenis. — Criteri diagnostici nulli nella fattispecie dalla funzione dell'organo — molti e chiari dalle ragioni anatomiche. — L'anatomismo clinico. — Sua grande importanza.

Circolo arterioso e venoso nella zona superiore dell'addome. — Casuistica varia in ordine pronostico. — Compensi curativi.

Signori,

L'inferma in esame è affetta da un tumore che si trova nella cavità addominale, di forma subglobosa; esso presenta 2 diametri, uno longitudinale e l'altro trasverso, il primo più lungo e l'altro meno (1), ha superficie levigata, con uno dei bordi dentellato, indolente alla palpazione, mobilissimo dalla sua sede. Esaminato con cura, si è portato il giudizio, non certo difficile, di milza caduta e mobile.

Nel penultimo periodo della nosografia clinica pareva un assioma, che del resto si riscontra vero nella gran parte dei casi, il detto: " Morbus est functio laesa. „ Ora, quali sono le funzioni della milza, affinchè la clinica dai disordini di queste possa giudicare se l'organo sia malato?

Molte sono le ipotesi che corrono intorno alle funzioni della milza, ma tutte hanno più o meno fondamento; e davvero che fu lumeggiato più questo argomento dalla patologia e dalla clinica che non dalla fisiologia. Ad ogni modo possiamo ritenere la milza come organo emopoietico; e in riguardo al contingente delle cellule linfatiche e in riguardo ai fatti che in esso accadrebbero di distruzione dei globuli stanchi ed affaticati e non più adatti al funzionamento; poi come organo influente nel processo della digestione.

(1) Il diametro longitudinale misura 15 cm., quello trasverso cm. 9.

Noi potremmo entrare a larghe vele nel mare delle ipotesi e dei concetti indiscussi, ma non è il caso. Solo vi dirò che in questa malata la proporzione tra i globuli rossi ed i bianchi è nei limiti fisiologici; che non si rinvenivano globuli rossi nucleati, nè prevalenza anormale di qualcuna delle forme di leucociti: si è anche tenuto conto della funzione digestiva e non vi è stato alcun fenomeno che ci abbia potuto dare il diritto di concludere per un'alterazione di questo processo fisiologico. Ho desiderato che sulla milza spostata si facessero osservazioni, circa l'aumento di volume, qualche ora dopo il pasto, come fisiologicamente si verifica; ma nè io nè i miei assistenti abbiamo potuto determinarlo con sicura esattezza. Ho fatto sottoporre questa giovinetta a dieta quasi esclusivamente carnea, perchè è da tal punto di vista che nel processo digestivo si deve tener conto dell'ufficio della milza; e neppure intorno a ciò abbiamo osservato differenze di sorta. Da tutto questo possiamo concludere che la milza, sebbene caduta, è immune da ogni processo morboso. Ma il fatto stesso della caduta costituisce uno stato patologico, che potrebb'essere più o meno grave, ed a questo studio ed al conseguente giudizio ci conduce la investigazione anatomo-clinica. Argomento di predilezione è codesto per me: ed in esso vi eserciterò sempre assai volentieri, perchè esige larga cognizione non solo di fatti anatomici, ma della filosofia dell'anatomia, ossia dei rapporti funzionali che corrono tra organo ed organo, tra apparecchio ed apparecchio nell'analisi di tutti i sistemi che li compongono.

*
* *

La nostra proposizione è questa:

“ Quando nel buio dei sintomi, che dovrebbero scaturire dalla lesione funzionale, non si trova guida alcuna per la diagnosi, la guida è fornita dal profondo, completo, cosciente studio anatomico. „

Questa dottrina merita il nome di *Anatomismo clinico*.

Nel nostro caso il modo di procedere non è difficile. Esiste nella cavità del basso ventre un tumore mobilissimo, il quale in questo momento si trova nel quadrante inferiore destro. Questo tumore si può respingere e sospingere senza che l'ammalata risenta fastidio. Prima di procedere oltre diamo uno sguardo all'ovoide addominale. Quando sarete in procinto di studiare un tumore che abbia sede nel basso ventre, voi potreste servirvi di più metodi nello stabilirne la topografia. Io escludo il vecchio metodo di Piorry, che un tempo andava per la maggiore. Egli tirava delle linee verticali ed altre orizzontali in modo da limitare piccoli quadrati in cui collocava la esistenza di alcuni organi: il sistema era sbagliato. Infatti, il basso ventre è un ovoide: ha dunque due volte, una opposta all'altra; la prima è la volta diaframmatica, la seconda è quella che idealmente si costituirebbe dalla piccola cavità del bacino. Ora, come volete andar a delimitare, con linee orizzontali o verticali, organi che si trovano in una cavità ovoidea? Il metodo italiano è assai più ragionevole e più semplice: il basso ventre si divide in quattro quadranti: due superiori e due inferiori.

Stabilita così la sede dell'intumescenza, esaminerete i tessuti esterni sotto il punto di vista del loro colore, della compattezza, della elasticità, della dolorabilità, dei circoli venosi che eventualmente potrebbero incontrarsi, e che

pur sono tanta guida alla diagnosi. Poi osserverete la cicatrice ombelicale, la quale spesse volte si deforma sotto la pressione di alcuni organi lesi; assume talvolta figura asoliforme, i cui angoli possono allontanarsi dalla linea orizzontale, sollevarsi od abbassarsi a seconda delle pressioni e degli stiramenti laterali che soffre: potrebbe anche essere spinta in fuori o retratta a seconda dei casi. L'esame adunque deve esser fatto sotto tutti questi punti di vista, ognuno dei quali potrebbe dar luogo ad analisi minutissime e tutte conducenti allo scopo. È necessario anche di rilevare, con una delicata palpazione, se esista impastamento delle anse intestinali fra loro e con gli appannaggi del peritoneo. Ora, in alcune forme di peritonite latente, ossia senza la guida del dolore, questo sintoma è molto attendibile. Dovete poi conoscere le armature muscolari del ventre: a volte, talune intumescenze possono aver luogo in mezzo ai muscoli, e allora è facile, provocando determinate contrazioni muscolari, metter in rilievo o nascondere tumori che per avventura si presentassero fra quei tessuti. I muscoli addominali sono capaci d'imporre con contrazioni dissociate "tumori fantasmi", ed io ho veduto anche medici peritissimi cadere nella insidia che taluni tendevano loro allo scopo di sottrarsi dalla leva militare. Basta mettere i muscoli in condizioni d'impossibile tensione ed i tumori svaniscono.

Allorquando di tutto ciò possiate esser sicuri, non esistendo nulla a carico dei tessuti esterni o delle pareti addominali, il tumore ha luogo nella cavità. Ma allora è forza determinare in qual modo vi sia. Esso può essere libero, imbrigliato, superficiale, profondo, intraperitoneale, estraperitoneale; può avere una certa mobilità, una grandissima, nessuna; ma i più immobili ordinariamente sono quelli delle glandole retroperitoneali, del rene, cioè, e delle masse di Lobstein.

Possono i tumori entrostanti subire modificazioni di sede dal meccanismo del respiro, possono ascendere nella espirazione, discendere nella ispirazione: note tutte che giova accuratamente osservare.

Nel caso in esame, se la milza fosse stata al suo posto, sarebbe uno di quegli organi che si palpano al tendersi del diaframma quando fossero nella mole anche non molto ringranditi: spostata com'è, e caduta, il tumore sotto la respirazione è immobile: fatto è codesto che possiamo facilmente constatare.

Nel caso nostro tutti i criteri esistono per portare non solo la diagnosi di *splenectopia*, ma più ancora di *lapsus splenis*.

*
* *

Quali sono i danni che può portare la milza caduta? Eccoci alle risorse anatomiche.

La milza è congiunta al diaframma per mezzo di legamenti speciali. Il freno-splenico talvolta è lasso, e lo si crede tale specialmente nelle donne, le quali, a preferenza degli uomini, presentano il fatto morboso di cui ora indaghiamo l'entità. Questo legamento mette anche in rapporto la milza col colon, e taluni anatomici ritengono che siffatto prolungamento possa formare alla milza una specie di alcova da cui dovrebbe fuoruscire. E ciò è tanto potente nella mente di alcuni, anche notevolissimi, fra i quali l'HYRTL, che non credono poter ammettere *a priori* la possibilità di grandi spostamenti splenici.

Un altro legamento assai più importante congiunge la milza allo stomaco, costituito da due lamine, che dall'organo in esame si dirigono al

gran cul di sacco del ventricolo, ed è il legamento spleno-gastrico. Queste due lamine sono degne di studio singolare, perchè presentano due piani di circolo, uno profondo ed uno superficiale. Per questo scorrono i famosi vasi brevi, che possono in qualche caso diventare lunghi; per quello scorre la vena splenica formata per lo più da 2-3 grossi rami primigeni che fuoriescono dall'ilo. Da questi rami primigeni, parlando sempre delle vene, hanno vita dei tralci che trascorrendo per la lamina superiore del legamento infilano il cul di sacco stomacale. Questi tralci son quelli che costituiscono le *vene brevi* e si mettono in comunicazione tra loro per mezzo di ramoscelli anastomotici. Codesta stupenda architettura idraulica può dar luogo ad una volta di circolo, quando per qualsivoglia ragione venga compressa la cosiddetta vena splenica degli anatomici. E dico cosiddetta vena splenica, perchè tale denominazione è affatto impropria, quando si consideri che per questa vena, che è un vero emissario, si scaricano, oltre le vene della milza, la coronaria di sinistra e tutte le venine pancreatiche, prima che vada a far parte del tronco della porta.

*
* *

Ora consideriamo un po' che cosa possa essere avvenuto nella nostra ammalata? A milza caduta, tutto questo circolo potrebbe non essere rimasto in condizioni fisiologiche. Se lo splene caduto si fosse allontanato dallo stomaco, stirando molto questo legamento i vasi brevi sarebbero diventati assai lunghi nel caso nostro; ma se invece lo stomaco avesse seguito da vicino la milza nella sua caduta, si comprende che questi vasi non dovrebbero aver sofferto. Io non sono dell'opinione di coloro che ammettono, troppo facilmente in siffatti casi, una lacerazione di legamenti, ma ritengo a preferenza che si possano abnormemente stirare.

Se così non fosse, la lacerazione di questi tessuti delicatissimi e grandemente infiammabili, e più la facile rottura dei vasi e perciò l'infiltrazione sanguigna e l'emorragia avrebbero dato, necessariamente, una peritonite con tutti i suoi sintomi e singolarmente col sintoma dolore.

E di questo sono convinto anche perchè mi ricordo di avere osservato su cadaveri più casi di flogosi sierose, dove emorragie puntiformi, seguite subito da lievi e circoscritti essudati, hanno dato luogo in vita a punte dolorose spasmodiche, limitate alle aree nelle quali era avvenuta la emorragia e la piccola flogosi consecutiva.

Tornando nel caso speciale osserviamo, percuotendo delicatamente, che la risonanza alta timpanica del ventricolo trovasi vicinissima al bordo della milza caduta, non distandone tutto al più che due o tre dita trasverse. È certo dunque che se lo stomaco ha seguito la milza, non vi può essere distensione notevole dei vasi brevi. La controprova di tutto ciò ci è data dalla percussione esercitata sulla regione splenica, nella quale non solo manca intieramente la ottusità che sarebbe stata propria della milza, ma vi si riscontra la risonanza caratteristica del colon: e tanto più sicuramente, quanto meglio lo stomaco dilatato ci forniva, percosso, una risonanza assai più timpanica, che poteva intieramente circoscriversi in modo distinto dalla risonanza del colon.

Che se i piani del legamento spleno-gastrico non sono stirati notevolmente, si potrà dire in ugual modo di tutte le attinenze vascolari che congiungono la milza allo stomaco per la coronaria sinistra, la milza

col pancreas per il grande emissario venoso e le venine pancreatiche, il pancreas coll'arco duodenale per mezzo del condotto wirsunghiano? Qui uno stiramento di vasi e di organi è fuori di dubbio. Ma questo stiramento non risulta dannoso al pancreas; difatti, compiute le più diligenti osservazioni, non abbiamo rinvenuto il sospetto di una lesione funzionale in quest'organo glandolare importantissimo. L'inferma non ebbe mai vomito salivare, nè salivazione, non presentò mai grasso nelle feci, non zucchero nelle urine, nè si ebbe dal processo chimico della digestione duodenale alcun indizio di alterato funzionamento. Il solo dolore che dal luogo dov'è dall'inferma accusato si argomenta possa riferirsi, più che alla testa del pancreas, alla voluta duodenale, non è continuo, ma interviene quando avviata la digestione gastrica si verifica il passaggio delle sostanze chimacee pel duodeno. Ed è molto ragionevole che della catena degli stiramenti l'ultimo anello ne additi la sofferenza.

*
* *

Quale sarà la cura? Oggidì si consiglia troppo facilmente l'asportazione della milza caduta. Nella storia di quest'operazione gl'Italiani hanno la prima pagina: fin dal medio evo, medici nostri eseguirono la splenectomia. Ma le conseguenze di quest'atto quali sono? Si dice che la milza asportata non rechi alcun danno al paziente: non lo credo. È facile ritenere che, se quest'organo c'è, ci sia per le sue buone ragioni, nè sarà certamente soltanto l'organo del riso, come con ingenua giocondità pensavano taluni tra gli antichi:

Cor sentit, pulmo loquitur, fel continet iras,
Splen ridere facit, cogit amare jecur.

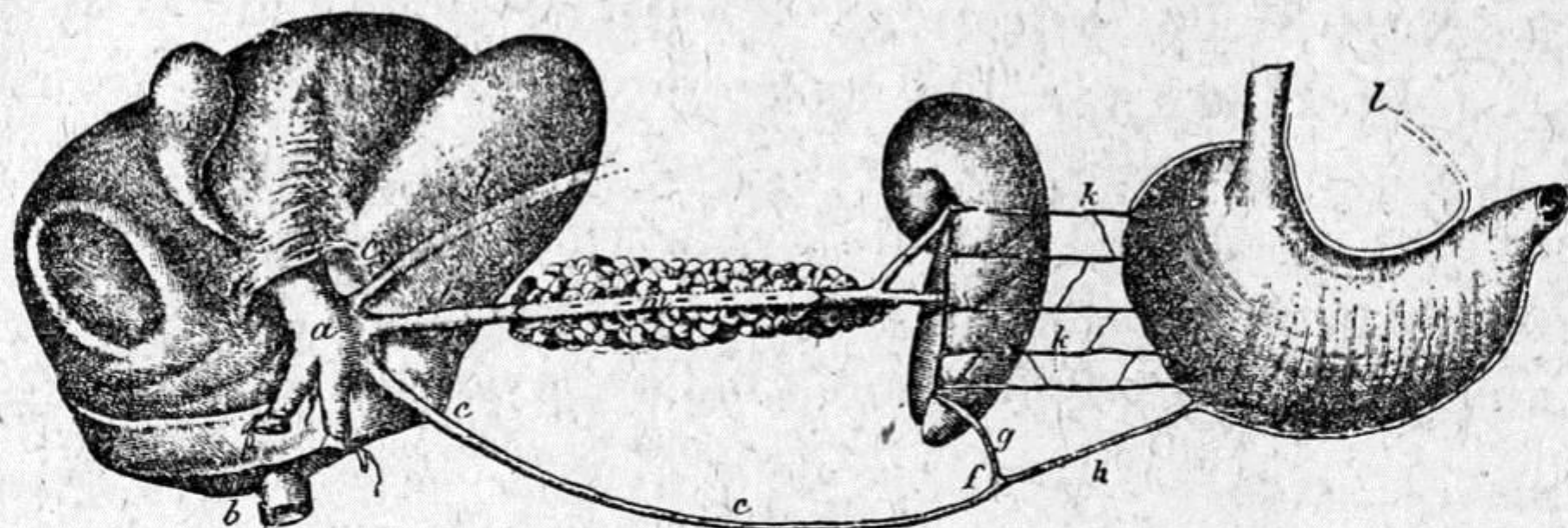
Asportata la milza si videro talora ingrandirsi le conglobate meseraiche e le glandole linfatico-sanguigne, od anche svilupparsi delle piccole milze succenturiate. Per me la milza, se non è un organo necessario alla vita, è tuttavia molto importante; ed attorno ad essa piacemi ricordare alcuni punti soltanto di uno studio antico già fatto da me, ed a cui non ho rinunciato giammai pei dinieghi che patì da taluni fisiologi, studio che ora con lieto animo riprenderemo.

A me pareva singolarmente strano che anatomici, fisiologi, patologi e clinici non si fossero fermati sopra questo fatto salientissimo: che vi sia, cioè, una sola e grande arteria del corpo umano mancante di vena omonima. Che questa sia appunto l'arteria celiaca, onde sorge il famoso tripode dell'arteria epatica, della splenica e della coronaria stomachica. Che, seguito con diligenza il circolo di quest'arteria, si veggono le vene, provenienti da essa e trascorrenti pel giro degli organi, che si trovano nella zona superiore addominale, non già scaricarsi direttamente nell'alveo della cava ascendente; ma passare sistematicamente dall'uno all'altro viscere, sciogliendosi in capillari e riprendendosi in tronchi di organo in organo per tutto un sistema sprovveduto di valvole. Che se nessuno ha dubitato mai della crasi funzionale del sangue contenuto nella vena delle porte, non avrebbe dovuto nemmeno elevarsi dubbio sull'identica natura di quello che, nato dalla stessa arteria, scorreva di organo in organo nella zona superiore addominale.

Che finalmente sia forza ammettere due piccole circolazioni in antitesi funzionale: l'una nella zona superiore dell'addome, nella quale il sangue ve-

noso è utilizzato dagli organi le cui attività cellulari si esercitano sopra cifre più alte di idrogeno e di carbonio che possono essere dalle vene fornite e non dalle arterie; l'altra per la piccola circolazione toracica, nella quale il sangue si libera, a contatto dell'ossigeno, dell'eccesso del carbonio e fissa a sua volta l'ossigeno per il supremo ufficio delle combustioni.

SCHEMA DELLA PICCOLA CIRCOLAZIONE VENOSA ADDOMINALE.



a) Tronco della vena delle porte - b) Cava inferiore - c) Coronaria - d) Emissario venoso splenico-pancreatico-epatico - e) Tronco confluyente di un ramo splenico anteriore e di un ramo coronario anteriore sinistro - f) Angolo di congiunzione dei suddetti rami - g) Ramo splenico anteriore - h) Ramo coronario anteriore sinistro - i) Vene mesenteriche allacciate - k) Vene brevi e rami comunicanti - l) Vena coronaria superiore (punteggiata) - m) Sbocchi delle vene pancreatiche nel canale emissario.

Sarà tutto questo un errore, un delirio mio? Io non lo credo; però, essendo tornato qui a questi studi con infinito piacere, riprenderemo insieme accurate ricerche, pronti a dire sempre il vero ed a confessare l'errore se ci venisse dimostrato.

*
* *

Parecchie volte ho fatto diagnosi in questa Clinica di milza caduta ed anche una volta di milza caduta per un echinococco che vi si era sviluppato. Non sempre però volsero le cose così benigne come nella fattispecie attuale. Ricordo una povera inferma che fu portata nella mia Clinica in istato d'inoltrata gravidanza, e nella quale la milza caduta si trovava tra l'utero gravido e la parete addominale, schiacciata contro le branche orizzontali del pube. In quel caso miserando si dovette assistere nella inazione quasi completa allo sviluppo di una peritonite mortale. Allora non si praticavano laparotomie.

Altre volte le milze cadute hanno dato luogo a peritoniti parziali ed a legamenti morbosi della milza ectopica. Nel caso nostro nulla di tutto ciò. Non si ha nemmeno a supporre la torsione del peduncolo vascolare, dal quale potrebbero insorgere fatti non lievi. Qui occorrerebbe soltanto riporre nella sua sede la milza; ciò che può farsi senza alcuna difficoltà: ma riportata, dovrebbe fissarvisi con apposito bendaggio. E questo è difficile, perchè le sole compressioni praticate sulla parete addominale non assicurano la milza dalla nuova discesa, come avviene appunto nel caso nostro; ed inoltre, ove si faccia più intensa la pressione, la milza duole e la pratica dolorosa ed inutile potrebbe tornare non immune da qualche pericolo.

Passare, se si potesse innocuamente, ad un presidio chirurgico parrebbe opportuno, quando però fallisca ogni compenso meccanico.

II.

LABORATORIO DI PATOLOGIA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

diretto dal prof. G. TIZZONI

La depurazione dei vaccini a scopo curativo.

1ª COMUNICAZIONE.

Concetto generale della depurazione.

Per il dott. EUGENIO CENTANNI

libero docente e supplente di patologia generale

In questo laboratorio che da gran tempo si occupa della preparazione di sostanze immunizzanti, uno dei primi dopo il Pasteur e il primo dopo il Behring, ho avuto campo di persuadermi ben presto quanto numerosi fossero i difetti congiunti ai metodi attuali, e quanto resistenti anche agli sforzi più intensi per esserne allontanati.

Gli è per questo che, fin da quattro anni fa (1), confortato dagli autorevoli suggerimenti del mio illustre maestro, prof. TIZZONI, ho tentato di mettermi per altra strada; e precisamente isolare, se era possibile, direttamente dalle culture per mezzo di reagenti chimici, dei principî immunizzanti, che per la loro innocuità, rapidità e concentrazione potessero impiegarsi efficacemente contro malattie infettive già dichiarate.

Al punto in cui ora sono le ricerche, la questione deve dichiararsi risolta in senso positivo; se, fino a questo momento, i risultati non sono completi per molte infezioni, quelli che ho ottenuto hanno tale evidenza che mi autorizzano a seguire questa via con completa speranza di ulteriori successi.

Toccai già la questione parlando dei vaccini polivalenti (2), preparati appunto secondo questo indirizzo; ora entro in argomento con la pubblicazione di due memorie: la prima dà il piano generale di depurazione de' vaccini che ho stabilito per le mie ricerche; la seconda tratta del vaccino depurato antipneumonico, come un esempio dimostrativo per l'applicazione pratica di questo piano.

*
* *

Gli *ostacoli* che si sono frapposti finora all'impiego de' vaccini a malattia dichiarata sono stati di doppia natura: scarsità d'azione da una parte, azione nociva dall'altra.

Il primo inconveniente proviene o da che il vaccino è realmente *povero di principio attivo*, ovvero il principio attivo esiste in dose sufficiente, ma non arriva che molto tardi a dispiegare completamente l'efficacia sua. Quando i vaccini vengono impiegati a scopo preventivo, queste deficienze sono meno

(1) E. CENTANNI, *L'immunizzazione specifica degli elementi dei tessuti*. Rif. med., 1893, n. 158 e 159. Deut. med. Wochenschrift, 1893, n. 44 e 45.

(2) CENTANNI e BRUSCHETTINI, *Sui vaccini polivalenti*. Rif. med., 1895, n. 100, 101, 204, 205, 206.

sentite, tanto perchè la dose preventiva di una sostanza immunizzante è immensamente inferiore di quella curativa, quanto perchè allora una rapidità di azione non è richiesta dall'urgenza del caso.

Se la poca energia di un vaccino non ne controindica l'uso a malattia dichiarata, quest'uso è assolutamente inammissibile quando il vaccino esercita il minimo *effetto aggravante* sul processo morboso in corso. Il nodo vitale per l'impiego di un vaccino come curativo è qui, e tutti i massimi sforzi della depurazione debbono prender di mira l'espulsione completa di questi principî nocivi: nocivi non solo per la loro azione diretta sull'organismo, ma altresì perchè, per influenza antagonistica, annullano l'efficacia del miglior vaccino da essi inquinato.

Abolita in modo assoluto quest'azione nociva, la preparazione del principio attivo dei vaccini, stante la somma oscurità delle cognizioni attuali in proposito, deve pel momento *cominciare con una depurazione*, coll'allontanamento cioè della massima quantità possibile di sostanze estranee, tanto da soddisfare ai primi bisogni sperimentali e aprire la via per l'isolamento allo stato di chimica purezza. Portato quindi il principio attivo ad un grado di concentrazione, secondo i casi, sufficiente, per esempio, in modo che l'unità immunizzante sia rappresentata da una frazione di milligramma, potrà esser riserbato ad uno studio ulteriore l'allontanamento delle altre minime tracce d'impurità, sempre che trattisi di principî indifferenti per l'organismo animale, o, mediante reazioni opportune, resi interamente tali.

Anche per giungere a questo punto, le fasi che la depurazione di un vaccino deve percorrere, sono abbastanza numerose e delicate; ma la complessità è spesso apparente, nè mai tale che la preparazione dei sieri possa averne assoluto vantaggio. La semplificazione sta in ciò, che quasi sempre con una sola manovra si riesce in un tratto a conseguir l'eliminazione d'impurità diverse; ma *lo scopo essenziale di questo studio* mira a svincolare il più possibile la preparazione di sostanze immunizzanti curative dalla complessità e oscillazione degli agenti biologici, per cui anche il più ricco vaccino iniettato per aver siero immunizzante, in causa delle enormi perdite a cui va incontro nel suo soggiorno entro l'organismo, dà un siero in ogni caso di valore relativamente minimo e troppo spesso di valore nullo del tutto, o, quel che è peggio, di proprietà tossiche le più manifeste; e sempre con tali variazioni di tempo, di dose, di animale, che sfuggono al governo di leggi anche più laboriosamente studiate.

Qui invece viene abolita l'opera intermediaria dell'organismo animale, per entrare nel campo delle *azioni chimiche definite*, dove, lavorando col massimo rigore di peso, di tempo, di misura, possiamo avere la soddisfazione di vedere i nostri piani progredire con matematica precisione. Nelle condizioni più favorevoli, anche 24 ore dopo l'innesto della coltura, si può avere già il vaccino depurato e pronto per l'uso, e con tutta certezza: che cosa questo significhi ben lo intende chi ha sperimentato le ambiguità onde va irta la fabbricazione dei sieri immunizzanti, e i mesi che occorrono per mettere in pronto le colture vaccinali e gli animali da salasso.

Ciò che in quest'ordine di ricerche rende il progredire oltremodo faticoso, è la poca assistenza che possiamo aspettarci da parte della *chimica comune*. Le reazioni da essa offerteci hanno o non hanno per noi valore, a seconda del come si comportano di fronte a sostanze che solo ora cominciano ad entrare nel dominio della scienza; ed è mestieri perciò indugiare ad ogni passo per creare di pianta una speciale chimica infettiva. Anzi, i componenti più interessanti delle colture, tossine e sostanze immunizzanti, non li conosciamo affatto per reazioni proprie, e dobbiamo ancora ricorrere a prove indirette, agli effetti cioè ch'essi spiegano sopra l'organismo animale. Per fortuna

questa non è gran mancanza, la sensibilità del reagente biologico potendo in questo caso reggere al confronto con quella dei migliori reagenti della chimica comune.

Quali si sieno le reazioni sulla coltura vaccinale, ma soprattutto per quelle che ne toccano più d'avvicino i principî attivi, non bisogna arrestarsi e considerare la questione risolta, se non quando si sia pervenuti a *reazioni nette e sicure*: quei principî avranno sicuramente una individualità chimica propria, e debbono perciò esistere altre sostanze chimiche che di fronte ad essi si comportino in maniera del pari determinata. Una ragione del poco progresso fatto nel campo che qui studiamo sta, senza dubbio, nell'essersi appagati, per la cosiddetta attenuazione delle culture, di pochi reagenti, e di quelli appunto ad azione progressiva e mal differenziata.

Tracerò in questa comunicazione, nelle sue linee generali, *il piano di depurazione*, il quale mira a ridurre i vaccini a sostanze immunizzanti innocue, rapide e potenti a minima dose; innesterò alcune considerazioni che hanno guidato questa prima serie di studi, e che potranno arrecare qualche lume per l'ulteriore progresso. I particolari per ora debbono esser determinati caso per caso, giacchè, avendo portato i tentativi di depurazione sopra le colture di molti fra i principali agenti infettivi, non ho trovato facilmente che singole reazioni le quali risolvevano un quesito per uno di essi, lo risolvessero egualmente per gli altri. Ciò per altro sempre entro i limiti del piano generale. Certamente, usciti da questo periodo iniziale e coll'accumularsi delle ricerche, i metodi, come sempre, si semplificheranno e tenderanno di continuo ad acquistare valore più esteso.

Venendo ora particolarmente all'argomento, incominceremo dal dividere gli elementi che rendono impura una cultura vaccinale in tre gruppi: 1. *principi ingombranti*; 2. *principi virulenti*; 3. *principi tossici*.

I. — Principi ingombranti.

QUALI SONO. — Sono sostanze della cultura che, senza esser dotate di un'azione generale significante e in ispecie nociva, aumentano considerevolmente il volume del materiale e gli conferiscono proprietà irritanti dirette sopra i tessuti; per il che sul luogo d'iniezione insorgono facilmente flogosi più o meno intense, e in ogni caso viene sommamente rallentata la penetrazione in circolo del principio attivo, e in parte il principio distrutto direttamente in loco. Non è questo inconveniente per nulla trascurabile di fronte ad un genere di medicine, che deve necessariamente somministrarsi per via d'iniezione, dopochè è risultato che per la via gastrica il riassorbimento delle sostanze immunizzanti è nullo o affatto insignificante.

Le sostanze ingombranti provengono in massima parte *a)* dal *terreno di cultura* del virus, sia che si tratti di composti artificiali, come peptone, estratto di carne, gelatina, glucosio, ecc.; sia di composti fisiologici, come sangue o siero, estratti di organi, e anche organi in complesso, quale il sistema nervoso rabido; sia semplicemente di acqua che diluisce in grado eccessivo la parte attiva, come è il caso generale delle comuni culture in mezzi liquidi.

Molto notevole è pure l'azione ingombrante esercitata *b)* dai *germi sviluppati* nella cultura, non già come esseri vivi, che hanno altra importanza, ma semplicemente per la massa del loro corpo morto.

Una categoria non meno estesa *c)* risulta dai *prodotti di ricambio* del germe, i quali sono: o una semplice modificazione dei principî nutritivi preesistenti, specialmente della molecola albuminoide e di quella ternaria, oppure sono corpi di elaborazione più complessa e meno conosciuta; ma non è sotto il semplice aspetto ingombrante che questi meritano la maggiore considerazione.

Una specie di azione ingombrante è costituita pure *d)* dallo *stato di solubilità* del principio vaccicante, che, se non è conveniente, fa ricadere nelle complicazioni locali poco fa lamentate. Può darsi o che non si trovi un corpo che sciogla il vaccino senza decomporlo, o che la soluzione si effettui in mezzi nocivi per l'organismo.

ALLONTANAMENTO DEI PRINCIPI INGOMBRANTI. — Per arrivare ad un vaccino esente da questa categoria d'impurità, come dalle altre che diremo in seguito, si hanno due vie generali: la prima, che potrebbe dirsi preventiva, consiste nel non introdurre queste impurità e nell'evitarne la produzione in seno del terreno di cultura; la seconda è curativa, nel senso che le allontana dopo che il vaccino si è sviluppato.

Al primo principio si soddisfa tenendo presente una serie di precetti nella preparazione del terreno di cultura. Il precetto principale *a)* è di *abolire in questo terreno ogni eccesso di sostanza nutritiva*. È vano sperare qualche buon frutto prendendo, come troppo di sovente si fa, la prima miscela culturale che capita dalle ricette generiche in uso. Vi è tutta una serie paziente di ricerche da fare per ogni singolo caso, affine di stabilire il minimo numero di componenti e la minima dose reciproca, in modo che il germe sviluppi il massimo del suo potere vaccinale, prima che a lui vengano a mancare gli elementi nutritivi. Non credo si possa giungere ad un terreno ideale, in cui sia contenuta la dose necessaria di alimento precisa, senza eccesso di sorta; ho visto, almeno per alcuni elementi, che al di là di una certa diluzione le sostanze nutritive non sono più assimilate, e inoltre alcuni elementi non vengono utilizzati direttamente, ma servono solo di ambiente chimico in mezzo a cui il germe svolge le sue funzioni.

L'altro precetto *b)* è di introdurre nel terreno *elementi il più possibilmente semplici* e ben definiti; così nelle successive manovre di eliminazione si sa dove dirigere la punta delle ricerche. Se i germi patogeni vivono nel complicato ambiente dell'organismo, non è affatto vero che per la loro vita tutti quegli elementi sieno necessari: basta l'albumina o qualche suo derivato, specialmente il peptone, più qualche sale, più minime tracce di corpi speciali da determinarsi a seconda dei casi, orientandosi soprattutto con la sede di predilezione del germe nel suo sviluppo naturale.

La questione sarebbe ancor più resa agevole se, con composti semplici, minerali e azotati, si potessero realizzare per i germi patogeni le condizioni migliori di sviluppo della proprietà vaccicante: su questo indirizzo restano ancora molte ricerche a fare. In ogni modo bisogna distinguere fra conservare un batterio patogeno e fare una cultura vaccinale. Non è ancora con sufficienti esperienze stabilito se virulenza e potere vaccinale di un germe debbano sempre andare paralleli; certo dalle mie esperienze risulta che un buon vaccino si può avere in un mezzo, ove la virulenza del germe innestato si spegne con la massima facilità.

Un ultimo precetto *c)* per la preparazione del terreno nutritivo, è di *introdurre sostanze innocue* sopra l'organismo animale; in questo modo, anche se il processo di eliminazione di tali sostanze non riuscisse completissimo, possiamo non preoccuparci troppo delle tracce residuali.

Ed ora alla *separazione delle sostanze ingombranti* dopo sviluppata la cultura vaccinale. Chi nella composizione del terreno nutritivo avrà osservato le regole poco fa enumerate, si troverà ad avere questo compito singolarmente alleggerito.

Cominciamo dagli *elementi del terreno di cultura*. Non è molto difficile di allontanare alcuni elementi più semplici, quali i salini, i ternari, alcuni composti organici meglio definiti, sia del terreno di cultura, sia del ricambio del germe; ma la massima azione ingombrante non proviene da essi, sibbene dagli

albuminoidi e dai loro derivati più diretti. Le sostanze albuminoidi si possono precipitare e poi servirsi del liquido, se il principio attivo vi è rimasto disciolto; se è precipitato ancor esso, si tentano dei solventi che estraggano a preferenza o il principio attivo o l'albuminoide.

Il difficile in queste reazioni sta in ciò, che i precipitanti delle sostanze albuminoidi e poi i reagenti per separarneli guastano facilmente il vaccino; inoltre il principio attivo aderisce tanto intimamente al coagulo albuminoide, che è difficile operarne una separazione completa. Questo è un difetto dei nostri mezzi, non già che il principio attivo appartenga alla famiglia degli albuminoidi anch'esso. La credenza della natura albuminoidea dei principi attivi delle culture, nata da un volgare errore di analisi, è ora ripudiata anche dal BRIEGER stesso che la emise. Senza di questo io aveva già molto prima (1) dimostrato la natura non albuminoidea del veleno della febbre; e lo stesso mi fanno credere per il principio vaccinante alcune reazioni eseguite sui prodotti meglio depurati.

Tutte queste difficoltà nell'allontanamento del terreno di cultura si possono girare con un artificio di gran valore. Facendo una serie di prove graduali per comparare la proprietà vaccinante del liquido e quella del *sedimento batterico* di una cultura, si può scoprire facilmente che tal proprietà compare dapprima nel sedimento batterico e successivamente nel liquido; che non va parallela alla vegetazione dei germi, ma invece si sviluppa e cresce anche quando ogni vegetazione pare arrestata, cioè quando le esigenze nutritive dei germi sono diventate quasi nulle.

In base a questo fatto, dopo che la cultura si è sviluppata nel suo miglior terreno, e prima che nel liquido si avvii il passaggio del principio attivo vaccinante, si allontana dal sedimento batterico la parte liquida e con questa le più svariate impurità. Se nel sedimento si è formato vaccino in dose sufficiente, se ne fa l'estrazione diretta da esso; se il vaccino è troppo scarso, si rimettono i germi in un mezzo adeguato, il più possibilmente di composizione semplice e povera, ove possono aver luogo le ulteriori fasi per la produzione del principio attivo e pel suo dissolvimento.

Semplificare ancora di più il processo, facendo *culture piatte* e raschiando il velamento batterico, come già si pratica per alcune infezioni, non è possibile in tutti i casi, perchè: 1. Non tutti i germi si sviluppano così bene in superficie, come in un mezzo liquido; 2. Avutosi anche sviluppo rigoglioso, la massa batterica può risultare di insignificante capacità vaccinale, giacchè questa capacità, come ben si sa, non è proporzionale al numero dei germi, ma è una funzione individuale sviluppata con un processo delicatissimo di educazione; 3. Se il raschiamento si fa troppo presto, la cultura può non aver formato vaccino sufficiente; se troppo tardi, il vaccino può essersi in gran parte distrutto, specialmente pel contatto dell'aria, e in parte essere stato assorbito dal substrato solido, come fa vivamente l'agar.

Resta a dire qualche parola sulla *soluzione del principio vaccinante*. I solventi del vaccino debbono avere il doppio carattere: di essere innocui sopra il vaccino e innocui sopra l'organismo animale. È necessario avere a disposizione un certo numero di questi agenti, prima di tutto, per estrarre il vaccino dai germi, quando l'attendere che passi spontaneamente nel liquido con l'invecchiare della cultura, come si fa comunemente, espone al rischio di vederlo scomporre o mescolare ad elementi estranei; poi un solvente è pure necessario pel vaccino già depurato, perchè si possa iniettarlo senza inconvenienti sotto la pelle anche a dose rilevante.

(1) E. CENTANNI, *Studio sulla febbre infettiva. Prima comunicazione: Il veleno della febbre nei batteri*. Rif. med., novembre 1893, n. 256. Deut. med. Wochenschrift, n. 7 e 8, 1894.

La soluzione si fa in liquidi quasi esclusivamente acquosi, meno opportunamente in altri, per esempio, in glicerina; non ho visto passare vaccini in alcool, etere, cloroformio, liquidi del resto inadatti per la loro azione irritante locale. Della soluzione ve ne ha *una maniera lenta e un'altra rapida*. La lenta si fa in soluzioni acquose saline, acide, alcaline o con corpi speciali secondo i casi, attendendo che in qualche giorno, per lenta diffusione, il liquido si carichi di principio attivo. La rapida si può fare coi fermenti digestivi o con reagenti chimici energici; ma con questi ultimi si rischia facilmente di alterare la proprietà vaccinante.

I vaccini sciolti si lasciano nel loro liquido, che si può anche *concentrare e conservare* con aggiunta di qualche antisettico opportunamente scelto; ma in questo stato non si può contare sulla conservazione integra che per alcune settimane. Il ridurre i vaccini allo stato secco, per quanto ho visto, non ne altera il potere; la conservazione è assicurata per anni, ma la soluzione del prodotto secco non ritorna sempre completa come prima era.

II. — Principi virulenti.

Che il germe infettivo per immunizzare un dato organismo non deve, di necessità, vegetare in esso, ma che bastano semplicemente i suoi prodotti, è una cognizione da lungo tempo acquistata con la scoperta della *vaccinazione chimica*: il germe è la macchina di produzione, e dopo che questa produzione è avvenuta, esso non solo non ha più altro ufficio, ma diventa assolutamente nocivo e deve essere allontanato.

L'applicazione della vaccinazione chimica al posto della virulenta porta questi vantaggi: 1. Abolisce la perdita di tempo finchè il germe si sviluppi e cominci a produrre il principio vaccinante; 2. Abolisce l'azione aggravante della malattia vaccinale; 3. E' tolto il pericolo che questa malattia vaccinale trasmodi, mettendo in pericolo l'animale che si vuol preservare.

Eliminare la virulenza di una cultura è estremamente facile, perchè possiamo una ricca schiera di agenti capaci di allontanare o di uccidere i microrganismi: agenti fisici, chimici, meccanici. L'impiego di questi agenti però richiede un giudizioso lavoro di scelta, perchè: *a)* vi sono *agenti difficili ad allontanare* dalla cultura sterilizzata, ciò che deve sempre farsi per agenti tossici od irritanti, come sono i più; *b)* gli agenti che tolgono la virulenza possono *distruggere ad un tempo il principio attivo*, come fa il calore, agente da proscriversi; come fa la candela, quando il vaccino non è diffuso sufficientemente nel liquido di cultura. Ma astraendo anche da questa azione distruttiva, si trova molto spesso: *c)* che la cultura sterilizzata ha un potere vaccinante molto basso, *in confronto di quanto si ottiene con la cultura attenuata*. Questo inconveniente è assai comune, ed è quello che più di tutto ha impedito la diffusione della vaccinazione chimica; anche ora nella preparazione dei sieri contro le setticemie si è costretti, per le vaccinazioni di rinforzo, ad usare culture vive.

La ragione è che non si è riusciti a preparare al germe un terreno artificiale così ben composto, che esso vi trovi le condizioni per sviluppare vaccino, o che vi sviluppi quel vaccino speciale adatto all'animale in cui si vuole impiegarlo. In questo caso la cultura attenuata che si inietta, non agisce come sostanza chimica, ma solo come innesto virulento che dà luogo allo sviluppo di una cultura nella carne dell'animale in vaccinazione, carne che rappresenta, ma non sempre, un buon sostrato per la produzione della sostanza protettiva. Tale è la vaccinazione anticarbonchiosa Pasteur, per la quale sono falliti i tentativi di adoperare con frutto le culture sterilizzate; tale pure la

vaccinazione antivaiolosa comune. Ecco perchè lo studio del terreno di cultura è uno dei grandi problemi nella preparazione de' vaccini depurati.

La sterilizzazione della cultura nel processo di depurazione è per altro un punto che si prende poco in considerazione diretta, perchè le molteplici azioni chimiche su cui questo processo si basa portano facilmente alla distruzione dei germi vivi; senza dire che, perchè sostanze manipolate ripetutamente all'ambiente possano iniettarsi senza preoccupazioni di complicate, diventa imprescindibile, al termine del processo, la filtrazione per candela porosa.

E' però sempre necessario aver in pronto qualche disinfettante scelto con le norme testè accennate, per aver modo, al principio delle ricerche su di un nuovo germe, di orientarsi liberamente sulle proprietà chimiche della cultura in massa, astrazione fatta da ogni azione infettante e progressiva degli esseri vivi. Così pure di un antisettico adatto non si può fare a meno, se vuolsi conservare il vaccino allo stato liquido, al riparo di ogni inquinamento eventuale.

III. — Principi tossici.

La facoltà tossinogena di un germe è molto variabile, sia sotto l'aspetto quantitativo, sia sotto quello qualitativo: non solo un germe può passare dallo stato di atossicità completa alla produzione di enormi quantità di tossina estremamente attiva, ma può *produrre altresì tossine di natura affatto differente*.

Quest'ultima è una delle questioni più complesse. Generalmente accanto al veleno speciale del germe se ne formano altri secondari e di carattere generico; in altri casi, e sono i più frequenti, manca una tossina specifica, e la sintomatologia morbosa generale è dovuta alla tossina pirogeno-marantizzante da me studiata. Ma vi ha di più: un germe, col passare da date condizioni di vita ad altre differenti, muta la composizione de' suoi prodotti di ricambio e con essi delle sue tossine. Che questi cangiamenti possano avvenire, e avvenire in limiti estesissimi, ne abbiamo dei saggi molto dimostrativi sopra le fermentazioni, ove le condizioni di esame sono un po' più facili per la maggior conoscenza chimica dei prodotti formati.

Non altrimenti deve avvenire pe' germi patogeni. La *costanza dei batteri* è una questione ancora *sub judice*, almeno nel senso più ortodosso. Se nella uniformità dell'ambiente animale e de' nostri mezzi di cultura i batteri mantengono costanti i loro caratteri (non sempre, nè tutti, e questo studio è fatto solo per pochi agenti principali), noi siamo completamente all'oscuro sul cammino che il germe ha dovuto compiere prima di arrivare alle nostre mani, come pure su quello che compirà, dopo uscitone, sotto l'opera delle svariate, lente e tenaci influenze dell'ambiente naturale.

In conseguenza appunto di questo proteismo tossico, si è venuti a scoprire una gran quantità di prodotti del ricambio dei batteri, che non ha servito ad altro che ad ingenerar confusione nella patologia animale. Che tali prodotti, e altri più che non conosciamo, s'incontrino or qua or là nelle culture artificiali, non occorre negarlo; ma l'esagerazione sta nel volerli *porre tutti in un rapporto con la malattia umana*, quando non ne è data la prova diretta, e quando per darla ci possiamo fidare così poco degli attuali reagenti chimici e biologici, quanto mai infidi ed elastici.

Sceverata la parte d'interesse puramente chimico e biologico de' prodotti di ricambio dei germi, la questione delle tossine, d'importanza veramente patologica, non è così complessa come si pretende. Se si cura l'educazione del germe, se si semplificano le condizioni di cultura, se si cerca di avvicinarsi il più possibile allo stato naturale, ben presto si vede come si possan

ridurre di numero e di quantità queste tossine e dominarne completamente le condizioni di sviluppo.

Nell'interesse dell'argomento che ora ci occupa, per quanto sieno varie le proprietà chimiche e biologiche, possiamo fare di queste tossine una divisione molto semplice, e cioè:

- a) *tossine indifferenti per l'immunità;*
- b) *tossine nocive per l'immunità.*

A) Tossine indifferenti per l'immunità.

Vi è un principio, secondo cui *le influenze debilitanti* che agiscono sull'organismo abbassano nel tempo stesso la resistenza all'infezione. Se questo principio ha la sua ragione di esistere, non deve però attribuirgli si quell'importanza quasi assoluta, che in pratica non ha, e che le esperienze sui momenti predisponenti all'infezione non hanno concordemente confermato. Chiunque poi ha sperimentato sull'immunità, avrà avuto facilmente occasione di imbattersi in casi in cui l'animale, o per effetto del trattamento subito, o per malattia intercorrente, cadeva in un quadro morboso, talvolta tanto grave da ridurlo agli estremi; eppure l'immunizzazione proseguiva non altrimenti che sui soggetti del tutto normali.

Onde il principio precedente sarebbe esatto, enunciato in altro modo: "Ogni influenza che agisca sull'organismo in modo da creare un'affinità chimica fra i suoi componenti da una parte e i virus e le tossine dall'altra, opera come predisponente all'infezione." E poichè troppe possono essere le lesioni del corpo, senza necessità di questa reciproca corrispondenza fra molecola organica modificata e agente chimico della speciale infezione, si comprende di leggieri come la salute di un animale possa alterarsi, anche gravemente, senza che per questo la sua ricettività per l'infezione debba essere, in ogni caso, aumentata.

E' un fatto che ha analogia con quanto sto osservando in una serie di ricerche in corso sull'*intossicazione complessa*, cioè sull'influenza di più tossine iniettate sullo stesso animale. Anche in questo caso l'effetto di due tossine o si somma in modo che una frazione della dose mortale di ciascuna uccide l'animale, o le due iniezioni rimangono indifferenti; ma vi ha pure un terzo caso in cui una tossina conferisce una certa resistenza verso l'altra.

Nella preparazione dei vaccini depurati è necessario tener conto di queste tossine indifferenti per l'immunità. Gli *effetti* da esse dispiegati sono: elevazioni di temperatura, disturbi gastroenterici, debolezza generale, dimagrimento e altri fenomeni comuni con le tossine predisponenti. L'innocuità di questi prodotti sopra l'infezione si riconosce sia infettando gli animali mentre i sintomi sono al massimo sviluppo, sia curando col vaccino infezioni in corso: in ambedue i casi il decorso spontaneo della malattia non deve subire aggravamento di sorta.

L'*allontanamento* di queste tossine fa parte integrale del processo di depurazione de' vaccini, sebbene non sia così imperioso come quello delle tossine nocive; ma l'interesse sta sotto un altro punto di vista. Dopo aver ridotto il vaccino perfettamente innocuo, si capita in casi in cui l'azione tossica torna a galla: o che si passi da uno in un altro animale, o che si agisca a malattia in corso, piuttosto che come preservazione da essa, o che si abbia a fare con differenze individuali. Ed è perciò che lo svelenamento d'un vaccino non può dirsi definitivo, se non dopo cimentatolo nelle più svariate condizioni di esperimento e sull'uomo.

Peraltro, allorchè qualche fenomeno tossico compare in *condizioni affatto accidentali*, è di poca entità e risulta ben provato che appartiene alla cate-

goria delle intossicazioni innocue all'immunità, non deve risvegliare quell'allarme che farebbe rinunciare ai reali benefici che la sostanza è capace di rendere. Anche i sieri, che si considerano i tipi di sostanze immunizzanti innocue, producono sull'uomo un buon numero di disturbi secondari, per alcuni dei quali è pure esclusa un'azione nociva sullo stabilirsi dell'immunità e sul decorso della malattia chiamati a combattere.

B) Tossine nocive per l'immunità.

L'influenza deleterea della vaccinazione, tanto sull'infezione in corso se si tentava col vaccino la cura, quanto sull'infezione di prova troppo sollecitamente fatta se il vaccino era impiegato come preventivo, è un fatto riconosciuto fin dalle prime esperienze sulla vaccinazione. Ulteriori studi, specialmente del COURMONT, riportarono quest'azione a speciali prodotti chimici della cultura: *sostanze predisponenti o favorenti*. In questi ultimi tempi simili sostanze erano state quasi completamente perdute di vista o interpretate in vario senso (1), non avendo più interesse per l'immunità una tale distinzione fra i prodotti di una cultura, dal momento che si ammetteva l'antitossina essere un prodotto di reazione del corpo sotto lo stimolo della tossina vaccinale.

In una cultura vaccinale abbiamo una *mescolanza di virus, di tossina e di vaccino*; le conoscenze intime di questi elementi non si sono finora potute decifrare con sufficiente chiarezza, in mancanza di metodi di esame che li separassero nettamente, per poterne poi studiare le proprietà individuali e i rapporti reciproci nelle loro varie combinazioni. Questo studio è ora diventato possibile, la depurazione de' vaccini essendo appunto basata sulla separazione di tali elementi; esso servirà mirabilmente a farci penetrare nella conoscenza intima della depurazione, e a tracciare l'indirizzo ai nostri mezzi materiali di esame verso la maggior probabilità di riuscita. I rapporti più importanti a essere studiati sono: 1. *fra tossina e virus*; 2. *fra tossina e vaccino*; 3. *fra virus e vaccino*.

1. Rapporto fra tossina predisponente e virus.

Il rapporto fra tossine e germe vivo è stato poco investigato nello studio dell'immunità, giacchè questo studio si è portato di prevalenza sulle malattie tossiche propriamente dette. I rappresentanti di questa categoria, tetano, difterite, colera, costituiscono una frazione quasi trascurabile di malattie infettive (sempre stando a quelle il cui germe è noto) di fronte alle altre molte ove ha luogo diffusione locale o generale del virus entro i tessuti vivi. Ed è questa diffusione che rappresenta il vero pericolo pel corpo, sia perchè le tossine, pur essendo deboli, trovano allora modo di agire con la gran quantità; sia perchè la funzione dell'organo, ove si stabilisce il focolaio, viene di necessità conturbata o distrutta. Queste malattie ho avuto specialmente di mira nelle mie ricerche.

Alcuni esperimenti daranno un'idea del rapporto che ora abbiamo preso ad esaminare. Siasi scelta una data dose di virus che uccida l'animale piuttosto lentamente, in qualche giorno; se si mescola questo virus con una frazione della dose mortale di tossina, e si fa l'iniezione, si vede la morte so-

(1) Per esempio, il LIEBMANN (Arch. f. path. Anath. u. Phys. u. kl. Med., Bd. 188, 1896) ha potuto dimostrare che le iniezioni di tubercolina favoriscono l'immissione dei bacilli tubercolari dai focolai locali entro il torrente circolatorio; ma poi ricorre per la spiegazione alla chemiotassi, quantunque trattisi di un bacillo immobile.

pravvenire molto più rapidamente, anche in poche ore, e il germe essersi diffuso nel corpo, come nel caso che la malattia durava di più. Nè tossina, nè virus da soli erano capaci di produrre questo effetto.

Un altro caso. Stabilita la dose minima di virus mortale per un dato peso d'animale, per esempio, un milligramma, prendasi delle frazioni progressivamente decrescenti di questo milligramma di virus, $\frac{1}{10}$, $\frac{1}{100}$, $\frac{1}{1000}$, e se ne faccia l'iniezione a due serie parallele di animali: in una serie il virus solo, in un'altra mescolato ad una piccola quantità di tossina. I primi sopravviveranno tutti, degli ultimi ne morirà uno o due: cioè quella piccola quantità di germi contenuta in $\frac{1}{10}$ e $\frac{1}{100}$ di millgm., che da sola viene sopportata dal corpo, invece diventa capace di svilupparsi quando sia accompagnata dalla tossina. Su questo fatto, come si sa, è basato l'espedito di ravvivare i virus attenuati mediante la mescolanza di altri germi o di altri veleni.

Non è necessario di mescolare direttamente virus e tossina: gli effetti sono identici se si *iniettano separatamente* nel corpo, prima la tossina e poi il virus, o viceversa il virus mentre la malattia è in corso. E' da notare che quando la tossina è data prima, il suo effetto predisponente può manifestarsi non solo per l'infezione fatta durante la malattia da essa prodotta, ma anche durante qualche tempo dopo che l'animale sembra completamente ristabilito. Così pure quest'azione può comparire anche quando si sieno usate dosi di tossina così piccole che l'animale non ne abbia dato segni apparenti. Vi ha cioè un *periodo di predisposizione perfettamente silenzioso*, che bisogna conoscere per non interpretare senz'altro inattivo un vaccino che in questo frattempo venisse sottomesso alla prova.

In tutti questi casi l'effetto della tossina, iniettata sia in mescolanza col virus, sia separata da esso, è sempre lo stesso, o che si manifesti accelerando la diffusione del germe o rendendo attive delle frazioni di virus altrimenti ben sopportate.

Meccanismo d'azione della tossina predisponente. — Due possibilità si possono affacciare per spiegare i fatti precedenti: o la tossina ha agito *sul virus* aumentandone la virulenza, o ha agito *sull'organismo* abbassandone la resistenza.

Se l'esperienza è fatta con virus rinforzato e già fisso, non si trova che il virus ripreso dall'animale predisposto abbia acquistato una *esaltazione della sua virulenza*. D'altra parte l'azione predisponente si manifesta pure, come abbiamo detto, a qualche giorno di distanza e con minime dosi di tossina, quando l'animale sembra allo stato normale, ed è poco probabile che esista tossina circolante libera. E ammesso anche un aumento della virulenza, trattasi sempre di un effetto che, per quel che sappiamo, va in ultimo a risolversi in una modificazione dell'organismo.

Di fatti, non è dimostrato che un germe possa diffondersi nel corpo senza segno d'intossicazione locale o generale; un germe anche virulentissimo, iniettato in circolo, ne scompare sul principio per ritornare e moltiplicarsi con lo stabilirsi de' sintomi tossici; se si fa l'infezione sotto la pelle, come primo fatto generale si nota un quadro d'intossicazione aggravantesi, durante il quale i germi in circolo sono pochi o mancanti affatto, e il massimo della moltiplicazione avviene nel periodo preagonico.

Insomma, è questione omai risolta che la diffusione di un germe nel corpo, quella che si chiama virulenza, non è un fatto che interessa il germe solo, ma ha per base una *preparazione dell'organismo infettato*. Il germe spinge innanzi le tossine predisponenti, come il cacciatore una muta di cani per scovare ed abbattere la preda; o più propriamente si tratta di una funzione analoga a quella dei fermenti digestivi, allo scopo di trasformare dati costituenti dei tessuti, in modo da renderli assimilabili al germe sopravvegnente.

Ora, quando noi iniettiamo i prodotti predisponenti, non facciamo altro che *dare l'arme della virulenza* a germi che di per sè stessi non l'avevano in grado sufficiente. Tanto se la tossina viene diffusa dal batterio, vegetando nel corpo entro il focolaio ove è stato iniettato, quanto se iniettiamo noi stessi nel corpo questa medesima tossina fatta produrre e isolata all'esterno, l'effetto finale è sempre uno: la predisponenza si risolve in una intossicazione del corpo che prepara il terreno all'invasione del germe infettivo.

Non è detto che tutti i prodotti tossici del ricambio di un germe debbano avere questa funzione preparatoria. Abbiamo fatto già espressamente notare come esistano *tossine indifferenti per l'immunità*, che sono appunto quelle i cui effetti sui tessuti non hanno relazione con la nutrizione del germe; ciò che per altro non impedisce loro di aver parte nella sintomatologia propria della malattia, e in dati casi, anche parte prevalente.

Questa maniera d'intender le cose può applicarsi anche alle malattie che sembrano decorrere come *semplici intossicazioni*, senza diffusione di germi nell'organismo. Non è che questione di grado: anche nelle malattie setticemiche tipiche può vedersi stabilire un quadro gravissimo e anche seguire la morte, con un numero esiguo di germi circolanti, talvolta rivelabile solo dalla cultura di grandi quantità di sangue; d'altra parte in una delle malattie tossiche più squisite, la difteria, il bacillo può diffondersi alle vie aeree, alle parti profonde del collo e non troppo raramente al sangue e agli organi.

Quando si muore senza germi in circolo, non è che manchi assolutamente nel germe la facoltà di diffondersi; piuttosto si ha a fare con tossine potenti che uccidono l'organismo prima che sia giunto a tale grado di preparazione da servire di alimento al germe; ovvero si ha a fare con germi di natura quasi saprofitica, che vivono solo su terreno morto o in degenerazione avanzata. Non esiste una divisione netta fra malattie da intossicazione e malattie da invasione; l'averla voluta porre ha nociuto anche alla questione dell'immunità, facendo immaginare che per le due categorie occorressero delle leggi tutt'affatto speciali.

2. Rapporto fra tossina predisponente e vaccino.

Una mescolanza di tossina predisponente e vaccino si dice neutralizzata quando il suo impiego, non solo non dà fenomeni tossici, ma nemmeno favorisce od ostacola l'invasione del virus nel corpo. Generalmente invece la neutralizzazione si mette in rapporto solo con l'abolizione de' sintomi morbosi propri della tossina; ma noi dobbiamo fare questa distinzione, perchè abbiamo poco addietro avvertito che *azione tossica e azione predisponente non vanno assolutamente parallele*. Frequente è il fatto che l'azione predisponente persista, quando quella tossica è già scomparsa. Così se ad una dose determinata di tossina predisponente si mescola del vaccino depurato a dose crescente, le prime porzioni di vaccino rendono la tossina innocua per l'animale; ma se quest'animale viene infettato col virus, muore più presto: con ulteriori dosi di vaccino quest'influenza sul virus scompare anch'essa.

Non abbiamo per ora elementi sufficienti per decidere se questa differenza provenga dalla *mescolanza*, in quella che diciamo tossina predisponente, di due tossine diverse; una solo predisponente, ad effetto silenzioso, come del resto è silenzioso l'effetto del suo antagonista, il vaccino depurato; un'altra ad effetto tossico propriamente detto. Ovvero se trattasi semplicemente di *diversità di grado* di quest'ultima tossina, nel senso che i primi gradi delle lesioni dei tessuti non si rivelino all'esterno, perchè nascosti da compensi funzionali, ma non cessano per questo, di fronte al virus, di reagire nella maniera dovuta.

È questa una lacuna molto grave nelle nostre conoscenze, che rende illusorio qualsiasi tentativo di penetrare nella natura intima tanto dell'infezione come dell'immunità. Anche pei sieri contro le setticemie è stato notato ripetutamente come sia molto più facile, per mezzo di essi, agire contro la tossina che contro l'infezione col rispettivo germe; e in base a questa e ad altre diversità si sarebbe ammessa in tali sieri la presenza di due principî, uno antibatterico e uno antitossico.

Basta per ora in questo argomento stabilire che la neutralizzazione diretta dei vaccini depurati si esplica sopra ambedue i generi di azione, la tossica e la predisponente; che questa neutralizzazione segue le leggi di proporzionalità dei sieri e che è pure istantanea. La neutralizzazione avviene anche in seno all'organismo; col vaccino si riesce a prevenire un'intossicazione, come pure se ne interrompe il corso, quand'è già incominciata.

Dove lo studio dell'azione in vitro ha il massimo interesse, è nell'illustrare il *meccanismo della neutralizzazione per contatto*. Pei sieri quest'azione è stata interpretata nel senso di una distruzione chimica fra tossina e principio immunizzante; successivamente sono sorti dubbi su questa interpretazione, ed avanzata l'ipotesi che si tratti di un'azione immunizzante sopra l'organismo, come quando le due sostanze sono iniettate disgiunte. La controversia pende tuttora, non essendo ad alcuno riuscito di isolare dalla mescolanza i due componenti con le loro proprietà.

Nel caso dei vaccini depurati invece, come abbiamo potuto isolarli dalla tossina, quando erano originariamente mescolati nella cultura vaccinale, lo stesso possiamo fare nella mescolanza composta coi prodotti isolati. E così possiamo persuaderci che: 1. L'azione neutralizzante in vitro fra veleno e sostanza immunizzante *non è una caratteristica esclusiva dei sieri*, cioè dei supposti prodotti di reazione dell'organismo vaccinato; 2. L'azione neutralizzante per contatto *è una mera apparenza*, perchè con adatti processi chimici si possono riavere dalla mescolanza tossina e vaccino nella loro integrità; 3. Di una mescolanza noi non conosciamo il valore reale, ma *solo la differenza* fra il valore della tossina e il valore del vaccino contenutivi.

Questa terza proporzione va intesa diversamente, a seconda che si tratta del valore immunizzante immediato o di quello a distanza.

Il *valore immunizzante immediato* è quello che più ci interessa, perchè solo su di esso si può fare assegnamento nell'applicazione del vaccino a scopo curativo. In questo caso l'azione che appare è solamente quella risultante dall'eccesso di uno de' due principî sopra l'altro, presi assolutamente; tutto il resto del vaccino e della tossina, che si paralizza a dose corrispondente, è come non esistesse, sempre riferendoci all'azione immediata. Per esempio, una cultura di un potere vaccinante = 10, potrebbe contenere una quantità di tossina = 0 e una di vaccino = 10; come potrebbe contenere qualsiasi altra corrispondente proporzione, ad esempio, 90 di tossina e 100 di vaccino, giacchè 90 di tossina e 90 di vaccino si elidono e resta sempre 10 la loro differenza. Lo stesso avviene per la tossina, quando essa è prevalente.

Il *valore reale* di un vaccino impuro si conosce solamente dopo venuti in possesso di un metodo che allontana il veleno predisponente, tutto e solo: allora si potrà vedere innalzarsi grandemente il potere immediato di un vaccino impuro, come pure trasformarsi in immunizzante, se prima era tossico. Così, ad esempio, se il potere vaccinante della cultura in massa era = 10, dato dalla differenza fra 90 di tossina e 100 di vaccino, lo vedremo apparire nella sua integrità = 100; parimenti se il vaccino aveva una tossicità = 10, data dalla differenza fra 100 di tossina e 90 di vaccino, con la depurazione si trasformerà in immunizzante e con l'alto suo potere intero = 90.

Dobbiamo ora considerare l'altra specie di potere immunizzante di una

miscela di tossina predisponente e di vaccino, *il potere a distanza*, quello che propriamente viene utilizzato per l'azione preservativa. Questo potere è diverso dall'immediato, perchè l'organismo animale si libera degli effetti esercitati, al momento della loro introduzione, dal vaccino e dalla tossina, in tempo differente dalla proporzione assoluta con cui quelle sostanze sono contenute nella miscela. In generale cessano più sollecitamente gli effetti della tossina, e quindi una miscela vaccinale che sul principio appariva predisponente e tossica, può, con l'andar del tempo, dopo iniettata, finire per risolversi in immunizzante.

Chiariamo con *alcune esperienze* quest'ordine di fatti. Trovata la dose giusta di vaccino depurato che entro un lasso di tempo, sieno tre giorni, stabilisce un'immunità completa contro una data dose di virus, se alla dose di vaccino aggiungiamo una piccola quantità di tossina predisponente e, come nel caso precedente, andiamo a far l'infezione al terzo giorno l'animale soccombe e anche più presto del controllo. Invece, se si attende un po' più a lungo a far l'infezione di prova, per esempio, ancora una settimana, si trova allora che la dose di virus è ben tollerata. Accrescendo la quantità di tossina mescolata, l'immunità compare sempre più con ritardo; e infine, anche senza salire a dosi di tossina da dare una intossicazione grave, si giunge ad un punto in cui, a qualunque epoca si va a saggiare la resistenza dell'animale, non si riesce mai a dimostrarla.

Gli stessi effetti si ottengono pure iniettando, separati e a distanza, il vaccino e la tossina; cosicchè un animale già immunizzato, sottoposto ad una iniezione conveniente di tossina, può ritornare, quale era, sensibile, o temporaneamente o permanentemente.

Segue da queste esperienze che l'effetto a distanza di una miscela di tossina predisponente e di vaccino depurato è il risultato della *differenza fra il tempo* in cui dura l'azione predisponente della tossina e il tempo in cui dura l'immunità data dal vaccino. Una cultura pertanto, provata in massa, mostrerà qualche attività immunizzante, finchè ha il vantaggio la durata dell'effetto del vaccino; chè se il tempo di predisposizione eguaglia o supera quello dell'immunità, è come se quest'immunità non fosse mai esistita.

Avviene così, ed è caso comunissimo, che colture le quali provate allo stato bruto non dispiegano, in nessun tempo dopo iniettate, la minima attività vaccinale, possano in realtà costituire ottimi vaccini, contenere cioè delle grandi quantità di sostanza immunizzante, mascherata dalla tossina predisponente che l'accompagna. Perciò l'arte di fabbricare buoni vaccini non potrà mai fare progresso, finchè si è costretti a sperimentare con la miscela culturale in blocco, e non piuttosto impiegando i singoli componenti isolati saggiati nel loro valore assoluto.

Meccanismo d'azione del vaccino. Abbiamo fin qui considerato gli effetti esterni dell'antagonismo tra vaccino e tossina, ma non sappiamo qual processo elementare presiede alla produzione di questi effetti entro l'organismo.

L'azione del vaccino può dispiegarsi *sul virus, sulla tossina o sopra gli elementi dei tessuti*.

E' facile escludere un'azione diretta *sul virus*. Innanzi tutto nella cultura vaccinante stessa il germe vegeta ancora quando si è già formato nel suo seno del vaccino; e se questa vegetazione è arrestata, si riesce facilmente a ravvivarla con aggiunta di materiale nutritivo. Quando poi si è isolato il vaccino depurato, se ne può mescolare in abbondanza nella cultura di virus, e la cultura si sviluppa normalmente, e la sua virulenza non riesce modificata.

Un'azione diretta del vaccino *sopra la tossina* l'abbiamo esclusa poco fa, discutendo sul meccanismo della neutralizzazione in vitro. Anche nell'interno del corpo questa neutralizzazione diretta è meno probabile. Anzitutto, quando

si pratica la cura di una intossicazione avanzata, si può sopraccaricare il sangue di vaccino, in modo da fargli acquistare un manifesto potere immunizzante; eppure anche con questo la malattia seguita ad aggravarsi. Di più, quando si usa il vaccino come preventivo, l'immunità sul principio cresce e si mantiene per più mesi, mentre il vaccino circola nel sangue solo in primo tempo e quando l'organismo non ha ancora il massimo di resistenza (1).

D'altra parte, se è vero che la tossina agisce sui tessuti, come potrebbe l'azione del vaccino dispiegarsi così esattamente in antagonismo con essa, se fosse diretta su tutt'altri elementi? Nello studio dei vaccini polivalenti si hanno esempi molto parlanti di quest'*azione sui tessuti*. Con un vaccino dello pneumococco si tratta il coniglio ed il piccione; si infettano poi ambedue col colera dei polli, e il coniglio vive, il piccione muore: in questo caso, stesso il vaccino e stesso il virus, la differenza sta nei tessuti animali che debbono assimilarli.

Un fatto importante da considerare è che un animale vaccinato ad alto grado non solo rimane resistente anche molto tempo dopo che il sangue ha cessato di dispiegare qualsiasi potere, ma la resistenza è spinta a tal punto che si può *impunemente caricare l'animale stesso di tossina* in modo che il suo sangue, estratto e provato su animale vergine, dispieghi proprietà tossiche a minima dose. In questo caso, se i tessuti nuotano in un ambiente così potentemente tossico e non ne risentono affatto, di chi è il merito, se non dei tessuti stessi resi insensibili per opera del vaccino? Questa è pure una grande obiezione che si può fare alla teoria della neutralizzazione diretta del BEHRING.

E così le *varie specie d'immunità* verso le infezioni, quella congenita, quella ottenuta colla vaccinazione, quella stessa che si può acquistare senza medicamento di sorta, colle misure igieniche, col crescer dell'età, ecc., tutte vengono a metter capo nello stesso punto: in una modificazione degli elementi dei tessuti che li rende inattaccabili agli agenti infettivi — immunità istogena.

Di qual natura sia e quale l'elemento ultimo su cui vada a cadere questa azione dei vaccini sui tessuti, allo stato attuale non ci è dato affermarlo, all'infuori di alcuni indizi desunti indirettamente dagli effetti esterni.

Certamente trattasi di una *combinazione chimica*, diretta o indiretta, fra vaccino e dati costituenti chimici dei tessuti. combinazione che ha per effetto di paralizzare l'affinità di questi costituenti colle tossine: una specie di saturazione di date molecole. Dato questo, le tossine possono circolare nel corpo per più giorni con tutte le loro proprietà, in mezzo alla più perfetta indifferenza dell'organismo, come circola l'acido solforico entro un tubo metallico smaltato. Se si tratta di tossine predisponenti, quella saturazione toglie ad esse la possibilità di trovare la molecola affine dalla cui unione deve risultare il nutrimento pel germe, il quale, messo così alle strette, non può più vegetare e deve infine morire, come muore un pesce nell'acqua deaereata.

La presenza nei liquidi immunizzanti di *prodotti direttamente nocivi per i germi* non è dimostrata, nè è necessaria per spiegare i fatti. La possibilità di una resistenza all'infezione data da sostanze circolanti, che agiscono sui virus e sulle loro tossine come gli antisettici e i neutralizzanti chimici — la cosiddetta immunità ematogena — deve sicuramente ammettersi, e ne abbiamo già qualche caso probabile, come pel chinino contro la malaria (dove in realtà, data la natura cronica ed endemica della malattia, cade meno a proposito e sarebbe preferibile il trattamento immunizzante nel vero senso). Ma l'immunità ematogena non è quella che conosciamo da prodotti batterici, la quale è di carattere istogeno e puramente preventivo; essa sarà l'immunità curativa ideale per malattie acute, ma resta ancora a creare.

(1) E. CENTANNI, *L'immunizzazione specifica degli elementi dei tessuti*. Loc. cit.

Un'altra proprietà del vaccino è che la sua azione e quella della tossina *si escludono reciprocamente*. Dove ha agito prima il vaccino non attacca più la tossina, e viceversa, dove ha agito la tossina non attacca più il vaccino; naturalmente fin dove è potuta giungere l'azione della dose iniettata dei singoli prodotti. Bisogna ben notare il secondo fatto, la cui dimostrazione è evidente quando si tenta di curare con sostanze immunizzanti la malattia dichiarata. Allora i fatti patologici stabilitisi persistono e risolvono solo lentamente per via naturale; e se un effetto benefico compare, è solo un arresto nel male, ciò che vuol dire che il vaccino non ha agito che sulle parti ancora risparmiate dal veleno.

L'azione dei vaccini è *temporanea*. Vi ha dapprima un cammino ascendente: introdotto un vaccino nella circolazione generale, primi a saturarsi con esso sono gli elementi dotati di maggior sensibilità, fatto simile a quello che avviene per la tossina: p. es., il veleno del tetano generalizzato va nell'uomo di regola a cader prima di tutto sul massetere. Il tempo impiegato nella fissazione del vaccino è piuttosto lungo: comincia pei vaccini depurati nei primi tempi dopo l'iniezione, come è provato dalla comparsa sollecita dell'immunità; ma non è completa che dopo un periodo di due a quattro settimane, ciò che si deduce dall'esame progressivo del sangue e dal vedere che durante tale periodo l'immunità va sempre più fortificandosi.

Quando più tardi l'azione del vaccino vien decrescendo e finisce, si potrebbe pensare che si formassero nuovi elementi sensibili; molti fatti invece stanno per far credere che sono sempre i vecchi elementi che perdono il vaccino combinato e ritornano com'erano prima. Sulla saldezza della combinazione del vaccino coi tessuti influiscono vari fattori: la distribuzione del vaccino iniettato, la specie animale, la forma sotto cui il principio immunizzante trovasi; così è labile la combinazione per la forma dei sieri, molto più tenace per quella dei vaccini dalle culture. Per il che un effetto stabile non si potrà sperare dai sieri, quando trattasi di agire contro infezioni a decorso cronico o a lunga incubazione, e di immunizzare preventivamente in tempo d'epidemia (risultato nullo del siero antidifterico, sotto quest'ultimo punto di vista).

Quanto alla *sede di combinazione* del vaccino, essa deve interessare sicuramente gli elementi sensibili; se sempre essi soli, come risulta da alcuni miei studi sulla rabbia (1), non è ancora stabilito. Vi è una tendenza fortissima ad ammettere la sede dell'immunità *esclusivamente nel sangue*: nella parte liquida, secondo la scuola del Behring, nei leucociti, secondo la scuola del Metschnikoff. Questo esclusivismo ha preso radice, perchè pel sangue le condizioni d'esame sono più agevoli che per gli altri tessuti: e di più perchè la sostanza immunizzante vi s'incontra con maggior probabilità e maggior concentrazione, essendo il sangue il luogo di passaggio e di soggiorno di questa sostanza, come di ogni altra, prima di entrare nel ricambio dei tessuti.

Naturalmente *il sangue, leucociti compresi, coopera cogli altri tessuti*, immunizzandosi anch'esso per la sua parte di sensibilità: allora il siero è incapace di nutrire i batteri, che perciò innestati vi muoiono d'inanizione (la cosiddetta azione battericida); allora i leucociti, inattaccabili ai veleni, possono impunemente avvicinarsi ai batteri, vivi o morti non importa, e inglobarli come granuli inerti. Ma se, trattone il sangue, tutta la gran massa restante dei tessuti corporei, in mezzo a cui alcune infezioni compiono l'intero loro ciclo e tutte vi soggiornano un tempo più o meno lungo, offerissero facili condizioni di attecchimento, il germe potrebbe ridersi della difesa ematogena, come in fatti se ne ride in tutti quei casi frequenti, in cui esso, nonostante l'azione battericida e antitossica degli umori, trova egualmente la via di condurre

(1) E. CENTANNI, *L'immunizzazione specifica degli elementi dei tessuti*. Loc. cit.

l'animale a morte. All'inverso, un animale può essere immune senza azione battericida o leucocitaria del sangue ed allora vuol dire o che la sostanza immunizzante è nel sangue solamente mescolata, non combinata, cogli elementi sensibili di esso, o l'estrazione del sangue dai vasi ha operato da *shock* predisponente per distruggerne l'immunità, come fa il calore a 60°, o l'immunità è già passata ai tessuti.

Contro la teoria dell'immunità esclusiva del sangue, parte liquida o globulare, sta un'infinità di fatti, parecchi già riportati: a) la mancanza completa di azione immunizzante del sangue, qualche tempo dopo la vaccinazione, quando l'immunità rimane più che mai solida; b) il poter far circolare impunemente tossina libera nel sangue degli animali immunizzanti; c) non si sa a che servirebbe l'immunità del sangue, quando la sede di azione del virus e della tossina non è sicuramente il sangue, come, ad esempio, per la rabbia, pel tetano, ecc.; d) si può far diventare immunizzante il sangue, senza contemporanea immunità dell'animale, come in principio di ogni vaccinazione, come nella cura di intossicazioni avanzate; anzi BEHRING stesso ha scoperto che in dati casi gli animali possono avere il sangue ricchissimo di antitossina, ed essere, al tempo stesso, grandemente ipersensibili al veleno. Sono troppi fatti, diretti e induttivi, che stanno per la teoria della immunizzazione dei tessuti sensibili al dato agente patogeno, tanto per l'immunità dei sieri, quanto per quella dei vaccini: teoria che io da gran tempo ho abbracciato e difendo contro la umorale e la leucocitaria.

3. Rapporto fra virus e vaccino.

Il virus, dal punto di vista dell'immunità, non ha importanza per sè, ma per le sostanze che produce, tossina e vaccino: nel processo dell'infezione sull'animale è la tossina che si prende maggiormente in considerazione, perchè essa compare prima e in dose prevalente, laddove l'azione del vaccino, o si manifesta solo più tardi, o manca del tutto, se sempre sopraffatta da quella tossica. Dobbiamo adunque considerar qui il virus come un produttore di tossina deputata a preparar per lui il campo d'invasione, e ad essere quindi il fattore essenziale dell'aggravarsi continuo della malattia.

Ciò posto, in una mescolanza di vaccino col virus, l'azione si riduce sempre ad una lotta fra vaccino e tossina; ma le condizioni in questo caso sono molto più complicate per la *presenza dell'essere vivo*, il quale tende a generar sempre nuova tossina come trova condizioni favorevoli al suo sviluppo. L'azione del vaccino deve pertanto dirigersi ad impedire questa vegetazione del germe; ma il vaccino sotto questo punto di vista trovasi in condizioni molto sfavorevoli. Lungi dall'influenzare direttamente il virus, come sarebbe desiderabile, esso prende *un giro molto più faticoso*: occorre che dal luogo d'iniezione penetri nella circolazione generale, da qui venga a contatto cogli elementi dei tessuti sensibili, entri a far parte del loro ricambio e venga assimilato in dose sufficiente.

Intanto *il germe iniettato contemporaneamente che cosa fa?* Nel primo momento esso si moltiplica senza ostacolo, e solo dopo che il vaccino ha percorso la sua trafila, comincia la lotta, ma in questa il virus ha deciso vantaggio. Mentre il vaccino, diluitosi in tutto l'organismo, agisce semplicemente con la tenue quantità che circonda il focolaio d'infezione, invece il virus si moltiplica nell'interno di questo focolaio, al riparo di ogni azione del vaccino, e colla concentrazione delle tossine che nell'immediata vicinanza riversa, gli è facile sopraffare la debole resistenza dei tessuti circostanti all'inizio dell'immunizzazione. Superati i primi ostacoli locali, le crescenti schiere de'germi in

proliferazione non tardano ad aver ragione di ogni resistenza e ad aprirsi largamente la via all'invasione generale del corpo.

Tale è il quadro invariabile, quando trattasi di curare con sostanze immunizzanti, anche sui primi momenti, le infezioni potenti che danno la morte in poche ore, meno di ventiquattro: in questi casi la fissazione da parte dei tessuti, del principio immunizzante, anche iniettato in abbondanza in circolo o nel focolaio stesso mescolato al virus, non riesce a tener testa al rapido pullulare dei germi esaltati. Quando nel trattare una di queste infezioni si vede sul principio stabilirsi un focolaio locale marcato, l'animale è quasi sempre irremissibilmente perduto.

Col progredire della depurazione, cioè coll'eliminare le minime tracce di tossina e col dare alla sostanza una forma più omogenea per l'assorbimento, la rapidità d'azione dei vaccini tende continuamente a eguagliare quella dei sieri; ma che si arrivi a rovesciare le leggi fondamentali di azione delle sostanze immunizzanti, in modo d'avere effetto diretto ed istantaneo, è una speranza a cui non bisogna dar fondamento. Coi sieri si è avuta questa pretesa, credendosi venuti in possesso di principî nuovi che dovevano sterilizzare colla prontezza del sublimato, neutralizzar le tossine come un acido fa una base. Troppi a quest'ora sono gli entusiasmi sfumati, perchè l'illusione possa durare di più: i sieri per agire impiegano il loro tempo e percorrono, sebbene più speditamente degli antichi vaccini impuri, anche essi la loro trafila.

Chechè si dica, sieri che, pur forniti di alto potere immunizzante e dati pure alle dosi più elevate, riescano di *efficacia curativa incontrastabile contro infezioni a rapido decorso da virus esaltati*, non esistono ancora. In mezzo alla fungaia dei sieri ne son venuti fuori, è vero, parecchi forniti delle proprietà curative più seducenti; ma che l'avvenire sia a questi prodotti più benigno, perchè finora li abbiamo visti tutti o rientrare silenziosamente nell'ombra, o dare poco buono spettacolo di sè innanzi alla critica sperimentale anche meno rigorosa, senza parlare poi dei risultati ai primi tentativi di applicazione clinica. Non cito che il noto siero Marmorek. Anche pel *siero antidifterico*, il più sperimentato e perfezionato, il beneficio proviene quasi tutto dai curati in 1^a e 2^a giornata di malattia, quando la quantità di veleno entrato in circolo è minima, e il trattamento perciò è quasi tutto una vaccinazione nel senso antico. Non altrimenti avviene pel siero antitetanico, secondo le osservazioni del prof. TIZZONI, il quale fin dal primo comparire della sieroterapia (1) ha sostenuto, contro l'opinione del BEHRING, che il siero agisse "immunizzando le parti del corpo non ancora tetanizzate; „ donde il bisogno di un trattamento sollecito.

Naturalmente *queste critiche non toccano* l'azione preservativa dei vaccini, che rimane forte e duratura; nè quella curativa contro infezioni più moderate, le quali coi vaccini depurati, al pari che coi sieri, si possono troncare anche se molto avanzate; nè toccano l'azione neutralizzante contro le tossine, che coi vaccini è pure istantanea in vitro, e molto più facile che contro il virus, nell'organismo.

Vi è dunque un campo grandemente esteso per dispiegarsi l'efficacia delle sostanze immunizzanti, ma *vi è pure un limite* che deve esser conosciuto per non farsi troppe illusioni nell'impiego pratico di questo genere di medicazione. Bisogna specialmente tener presente: a) Le sostanze immunizzanti *non agiscono sull'infezione come il sublimato nei tubi*, ma per la resistenza graduale conferita ai tessuti vivi. b) Non rispondiamo di infezioni in corso che *non lasciano almeno un paio di giorni* per l'assimilazione di dose conveniente di principio

(1) TIZZONI e CATTANI, *L'immunità contro il tetano studiata negli animali molto recettivi per questa infezione*. Rif. med., n. 183-184, agosto 1891.

immunizzante; infezioni per altro nell'uomo eccezionali, di fronte alle generalità che lascia anche delle settimane o dei mesi. c) Nelle *infezioni a focolaio* il vaccino non penetra all'interno, *perchè manca* il ricambio, e anche penetratovi sarebbe impotente direttamente contro i germi e le tossine; inoltre le molte tossine diffuse alle parti nell'immediato contorno del focolaio bastano a vincere passo passo la resistenza anche dei migliori vaccini. Perciò, come ho visto sperimentamente, o agire mentre il focolaio non si è ancora bene sviluppato, oppure se questo focolaio, liquido e peggio se necrotico o purulento, non viene vuotato, se ne potrà rallentare il progresso, ma nulla affatto sperare in un arresto definitivo.

Allontanamento della tossina predisponente.

Vige anche per le tossine predisponenti il doppio artificio stabilito per i principî ingombranti, *quello cioè di far formare nella cultura il minimo possibile di queste sostanze e quello di eliminarle dopo formate.*

Per raggiungere questo *secondo scopo* le tossine possono essere allontanate quali sono dal concomitante vaccino per mezzo di processi di separazione, oppure possono esser neutralizzate con adatti reagenti di fianco al vaccino. Quest'ultima maniera è più accessibile e, di fronte alla prima, non ha grande svantaggio, perchè il prodotto della neutralizzazione, dato il piccolo volume delle tossine rispetto al loro potere, non agisce da ingombrante in grado significativo.

Si tratta adunque di trovare un principio chimico, che nella mescolanza di vaccino e tossina *distrugga interamente questa seconda, lasciando nella completa integrità il primo.* Questo studio, quantunque tentato, è ancora completamente nuovo, perchè non si conosce finora nessuna di simili sostanze, nè si possiede alcun criterio chimico per la loro ricerca. Gli attenuanti delle culture finora applicati sono ben pochi e nessuno di essi risolve la questione: una parte agisce solo sulla vitalità dei germi, e l'altra parte, che agisce sulle tossine, altera contemporaneamente in grado elevato il principio immunizzante. Ho cercato anche qualche orientamento, saggiando l'estratto degli organi di animali per natura insensibili a un dato veleno, ma senza risultato. Con ogni probabilità l'insensibilità di quegli animali, invece che da speciali agenti neutralizzatori, è data piuttosto da mancanza di affinità de' loro tessuti pel veleno, come è provato dal veder circolare nel loro sangue per più giorni il veleno stesso, senza il menomo segno di malattia.

Non resta dunque che affidarsi completamente alla *prova empirica*: prendere quante più sostanze si può dall'armamentario chimico e, senza preconcetto di sorta, sottometerle ad una ad una alla prova dell'esperimento. Pel momento non è possibile procedere con nessun sistema definito; qualche riguardo merita il *modo di allontanare tali sostanze chimiche*, dopochè hanno agito. Per questo sono da preferire innanzi tutto le sostanze volatili alla temperatura ordinaria, perchè non si ha che ricorrere all'evaporazione per liberarsene, almeno nella parte non entrata in combinazione. Il secondo luogo lo hanno le sostanze che, per la loro innocuità e per la esiguità delle dosi impiegate, possono essere abbandonate in compagnia del vaccino. All'ultimo sono lasciate quelle sostanze che richiedono reazioni speciali per essere allontanate, cominciando da quelle più semplici.

Non si può immaginare *di quanta complicazione sia ogni reazione* che si fa in presenza del vaccino: le reazioni della chimica comune sono basate quasi tutte sull'impiego di agenti brutali, acidi o alcali forti, ripetute precipitazioni e ridissoluzioni, alte temperature, ecc.: tutte manovre contro cui il vaccino non resiste. E darsi ogni volta a studi collaterali per modificare queste

reazioni non è affatto indifferente, quando bisogna saggiare diecine di corpi prima di abbattersi in qualcuno che solo s'avvicini alle proprietà richieste.

Le sostanze che esercitano un'azione netta, distruggendo il veleno e lasciando il vaccino, sono molto rare. Spesso la tossina resiste all'allontanamento più del vaccino, specialmente nelle ultime tracce. La credenza della *facile decomponibilità de' prodotti batterici* è vera nel senso che essi risentono di influenze minime generalmente ben sopportate dai corpi comuni (lievi eccessi di acido o di alcali, temperature moderate, semplice esposizione all'aria, ecc.); ma esistono d'altra parte dei reagenti anche abbastanza energici e impiegati a dose concentrata e per lungo tempo, verso cui i vaccini fanno prova di una completa resistenza.

Ma anche avvenuta la distruzione completa del veleno, *non si può sempre trar profitto dal vaccino risparmiato*, o perchè i reagenti impiegati precipitano il vaccino in un corpo di cui è difficile trovare il solvente, o, quel che è più frequente, quei reagenti resistono ad ogni tentativo di essere allontanati dalla mescolanza, conferendole sempre la loro azione ingombrante o tossica.

Finalmente se, dopo essere arrivati a conquistare uno di questi corpi che separi il vaccino svelenato per una data infezione, si tenta di applicarlo o al germe stesso sotto diverse condizioni di cultura, o, peggio ancora, a germi di altre infezioni, si trova quasi sempre che *per ogni nuovo caso occorre cominciare da capo* una speciale serie di ricerche. Fatto che non bisogna tutte le volte imputare a diversità di tossina o di vaccino, ma anche a corpi secondari del terreno di cultura e del ricambio dei batteri, che formano un ambiente differente allo svolgersi delle varie reazioni.

Le sostanze meglio riuscite separano il vaccino dalla tossina, in modo che dal prodotto rimanente si possono iniettare *alte dosi senza effetto nocivo* di sorta, nel tempo stesso che dosi minime, come quelle raggiunte pei sieri, danno un'immunità fondamentale sufficiente, *in una volta e breve tempo dopo iniettate*.

Anche qui, come pel caso dei principî ingombranti, vi è modo di evitare tutte le difficoltà inerenti a quest'allontanamento della tossina predisponente: ed è di porsi in tali condizioni che nella cultura debba svilupparsi vaccino senza tossina. Questo è un punto importante che ci conduce a discutere sulla

Relazione fra tossina e sostanza immunizzante. — Facendo astrazione dalle opinioni anteriori al BEHRING, quando non erano ancora note le sostanze immunizzanti a scopo curativo come ora le conosciamo, si possono ridurre a tre gruppi le idee sulla presente questione:

1. *Il principio immunizzante è un prodotto di reazione delle cellule dell'organismo sotto l'eccitazione della tossina vaccinante.* Sarebbe cioè una sostanza di nuova formazione, differente dal vaccino, che agirebbe solamente da stimolo. Questa è l'opinione del BEHRING e quella più universalmente accettata: non ha per sè nessuna prova diretta, ma solo l'apparenza dei fatti, di cui è semplicemente un'interpretazione.

2. *Il principio immunizzante è una trasformazione della tossina per opera dei poteri dell'organismo.* Questa opinione, emessa ben presto contro quella del BEHRING, non ha preso consistenza se non quando si è riusciti, fuori del corpo, con manovre chimiche, a cambiare un veleno in sostanza immunizzante innocua e curativa. Ciò aveva ottenuto BEHRING stesso col calore sopra la tossina del tetano, in esperienze a cui non diede troppa importanza; e più recentemente i risultati si sono accresciuti coll'impiego della corrente elettrica per opera dello SMIRNOW (1) sulla tossina della difterite, dell'ARSONVAL e CHARRIN (2)

(1) G. SMIRNOW. Berl. klin. Wochenschrift, 1895, n. 30-31.

(2) ARSONVAL e CHARRIN. C. R. de la Société de Biologie, 1896, n. 3, 4, 5.

su quella del pioceanco, e del BONOME e VIOLA (1) su quella dello stafilococco. I risultati di questi tentativi non possono però dirsi completi, sia dal lato dello svelamento, sia dal lato della potenza e rapidità.

3. *Il principio immunizzante è un prodotto della cultura di genesi sua speciale.* La scuola francese, cominciando dal PASTEUR, ma specialmente per opera del BOUCHARD, aveva avuto sentore della presenza nelle culture di un corpo speciale per l'azione vaccinante: non precisamente nel senso che ora l'intendiamo noi dopo la scoperta del BEHRING. Il corpo poteva essere tossico e ad azione lenta, giacchè così agivano i metodi di vaccinazione allora noti; ma in ogni caso doveva essere ben distinto dalla tossina, a cui erano dovuti i sintomi morbosi propri della speciale infezione. Opinione che anche oggi molti accarezzano, ma che il difetto di mezzi di esame ha lasciato finora allo stato di semplice aspirazione.

Io era entrato in quest'ordine d'idee fin dai primi studi sull'immunità contro il virus rabido e contro la tossina della febbre. Per *la rabbia* (2) si sa che l'immunità che si ottiene col sistema nervoso infetto decorre senza fenomeni tossici sensibili; e se per le alte dosi l'animale abbassa un po' di peso, non si deve pensar solo alla presenza di una speciale tossina, perchè lo stesso avviene per l'iniezione di forti quantità di tessuto morto sotto la pelle; e in ogni caso il grado elevato d'immunità raggiunto non sta in ragione coll'intensità dei fenomeni tossici.

Pel *veleno della febbre* mi risultò che, per quanti tentativi facessi su varie specie animali, adoperando il veleno, tanto per semplice diluzione, quanto dopo trattato con diversi reagenti, non si riusciva mai ad avere un animale convenientemente immunizzato; anzi se in qualche altro modo l'animale cominciava ad acquistare un po' di resistenza, l'iniezione di quel veleno gliela faceva perdere. Si notava cioè la stessa impossibilità a vaccinare come per alcuni veleni comuni, ad esempio, la stricnina o il curaro. Pel veleno della febbre questa impossibilità trova la sua spiegazione in ciò che non si tratta più di una miscela di tossina e di vaccino, come nelle culture in massa comunemente usate, ma della sola tossina; ciò che si deduce considerando i processi chimici che tal veleno deve attraversare per la sua preparazione e la sua origine da batteri poco patogeni.

Alcune esperienze fatte contemporaneamente sulla *vaccinazione antidifterica* mi persuasero che per quanto non era difficile di dare solide immunità con culture attenuate col calore o coll'invecchiamento, al contrario si vedevano sempre fallire le prove per ottenere simile risultato iniettando dosi refratte della tossina completamente attiva. L'impossibilità di dar l'immunità fondamentale con dosi refratte di tossine energiche è ora diventata cognizione comune.

Questi fatti m'indussero a ricercare se *proprietà vaccinante e proprietà tossica di una cultura dovessero andare sempre parallele* l'una con l'altra. Ho sperimentato su varie specie di batteri, sottomessi a diversi processi di educazione, fatti sviluppare in terreni di svariata composizione chimica, mutando le condizioni di cultura, facendo l'esame dai primi momenti dello sviluppo fino alle epoche più lontane. Dopo tutto mi è stato facile persuadermi che questo parallelismo non esisteva affatto.

In generale avveniva che le culture le quali avevano un basso potere tossico di fronte ad un potere vaccinante elevato erano quelle a periodo inoltrato di sviluppo. Questo fatto, per la questione della genesi del vaccino, non era affatto dimostrativo, perchè si poteva supporre che il vaccino fosse

(1) BONOME e VIOLA. Centl. f. Bakt. u. Par., Bd. XIX, 1896.

(2) E. CENTANNI, *Il metodo italiano di vaccinazione antirabbica*. Rif. med., n. 102-104, maggio 1892.

il prodotto di una lenta trasformazione della tossina formatasi al principio della cultura. Sono stato fortunato nelle mie ricerche di aver potuto realizzare **culture perfettamente atossiche** fin dai primissimi istanti del loro sviluppo, e provviste nel tempo stesso di alto potere vaccinante; mentre il veleno, se pur si formava, compariva solo dopo lungo intervallo.

Così non era più possibile sostenere la genesi del vaccino dalla tossina. Restava però anche in questo caso un certo dubbio, che sul principio della cultura la trasformazione di un principio nell'altro andasse così sollecita che ne risultasse un eccesso di vaccino, il quale *mascherasse la tossina*, per quel che abbiamo detto, che la miscela di questi due prodotti agisce per differenza. Peraltro, di questa sospettata tossicità non ho trovato traccia, sottomessa la cultura atossica ad agenti che distruggono il vaccino rispettando la tossina.

Non è affatto facile realizzare le condizioni per avere atossica una cultura, cioè educarla e farla sviluppare in tali condizioni, che trovi il nutrimento assimilabile senza formazione di fermenti trasformatori, quali abbiamo visto potersi considerare le tossine predisponenti. Inoltre lo stato di atossicità non rappresenta sempre quello pel migliore sviluppo del vaccino; senza ammettere un diretto legame genetico fra tossina e vaccino, è probabile che la tossicità sia spesso un sintoma della normalità di vita, in cui il germe svolge meglio la proprietà vaccinante.

Merita sempre di esser coltivato attentamente lo studio delle leggi che presiedono alla produzione di culture atossico-vaccinanti, perchè rappresentino una inestimabile semplificazione nella depurazione dei vaccini. In ogni caso, quando si è venuti in possesso di agenti chimici che eliminano la tossina salvando il vaccino, si può non preoccuparsi della tossina, e basta che il vaccino si formi nella cultura alla dose più elevata. Le culture atossico-vaccinanti hanno però una grande importanza teorica, in quanto servono a stabilire il principio che per l'immunità il veleno è sempre veleno, e il vaccino è un prodotto di genesi sua speciale.

Bologna, settembre 1896.

III.

ISTITUTO ANATOMO-PATOLOGICO DELLA R. UNIVERSITÀ DI GENOVA
diretto dal prof. V. BRIGIDI

Sulla "linite plastica", del Brinton

per il dottor GIUSEPPE CARDI

La ipertrofia del connettivo sottomucoso dello stomaco, particolarmente studiata ed elevata a tipo morbosio speciale nel 1864 dal BRINTON, che la chiamò *linite plastica*, è tuttora una malattia assai poco nota e ancora non entrata nella quotidiana nosologia. Nondimeno essa era, anatomicamente, nota anche prima della descrizione del BRINTON. ANDRAL, BRICHETEAU, CRUVEILHIER, QUAIN, WILKS, HARC, SNELLEN fecero osservazioni anatomiche e cliniche di lesioni e disturbi gastrici riferibili alla malattia che venne poi descritta dal BRINTON. Questi delineò il quadro anatomico della lesione nel modo seguente: "Lo stomaco presenta una colorazione grigiastra ed una opacità speciale, e al tatto è resistente, come cartilagineo. Le pareti sono notevolmente inspessite, da sei ad otto volte oltre la norma, e scricchiolano sotto lo scalpello. I vari tessuti che concorrono alla formazione dello stomaco rimangono tuttavia sempre distinti fra loro, nè tutte le tonache appaiono ugualmente ipertrofiche, essendo specialmente cospicuo l'inspessimento del tessuto areolare della tunica mucosa. L'organo infine appare anemico."

Le osservazioni posteriori poco hanno aggiunto a queste cognizioni di anatomia patologica, sufficientemente precise.

BRINTON tentò anche di delineare il quadro clinico della malattia, in base alla etiologia, alla patogenia ed alla sintomatologia. Ma non si può dire che vi sia riuscito: e oggidì conviene riconoscere che — per quanto riguarda la clinica della malattia in parola — molto, per non dire tutto, rimane da fare. La diagnosi ne è difficilissima: potendo la malattia assumere le più svariate forme e presentare le più profonde differenze di sintomi e di decorso, potendosi perfino riscontrare casualmente la lesione al tavolo anatomico, senza che se ne abbiano avuti i segni in vita. Specialmente per ciò che riguarda le modificazioni del chimismo gastrico in questa malattia, abbiamo finora scarse osservazioni: in due casi di recente pubblicati dal GABBI e dal SANSONI, nei quali l'esame del contenuto gastrico fu eseguito coi metodi che la chimica clinica moderna insegna, non furono rilevabili particolarità degne di valore patognomonico (assenza di acido cloridrico libero, scarsi i peptoni, presenza di acido lattico, ecc.).

Ma, a parte le incertezze cliniche, neppure — dopo molte osservazioni anatomiche e istologiche — gli autori sono d'accordo sulla natura di questa malattia. Si discute, cioè, ancora se essa sia di origine infiammatoria, o di natura degenerativa, o se piuttosto sia da ascriversi alle neoplasie.

I primi osservatori separarono bene questa forma dal cancro: ANDRAL, per primo, distinse precisamente il semplice inspessimento del tessuto cellulare sottomucoso dal cancro; CRUVEILHIER confermò siffatta distinzione; e nei casi posteriori, riferiti da SALSE, BRUCH, SNELLEN, ROKITANSCHY, è presa in considerazione ed esclusa la possibilità che le lesioni in parola si riferiscano ad un cancro scirroso.

BRINTON, dal canto suo, non affermò in modo reciso la natura flogistica della malattia: ma, pur riconoscendo le analogie che corrono fra cancro e linite plastica, rifiutò di ammetterne l'identità.

Ricorda che il cancro si diffonde in profondità, la linite in estensione:

nel cancro i limiti reciproci delle tre tonache gastriche sono rotti; nella linite sono conservati, e tutti e tre sono, per quanto in grado diverso, modificati.

La lesione sarebbe inizialmente un'essudazione del connettivo sottomucoso gastrico: questo essudato si andrebbe trasformando a poco a poco in tessuto fibroso, con aumento dello spessore delle pareti e diminuzione della capacità del viscere. Ma non crede poter dare alla lesione il nome di *gastrite*, che devesi riserbare alle affezioni interessanti il tessuto fondamentale dell'organo, cioè la mucosa, la quale in questa malattia è colpita raramente e sempre limitatamente e in modo secondario. Parimente non accetta la definizione di *ipertrofia*, perchè talora possono trovarsi parti di organo atrofiche in mezzo al connettivo neoformato. Accenna anche alla ipotesi di un tumore fibroide benigno, e finisce per proporre la denominazione *linite* (λινον, rete), che ricorda la struttura del tessuto, ma ne lascia impregiudicata la questione dell'origine.

Gli autori classici, EWALD, NIEMEYER, LEUBE, MATHIEU, JACCOUD, nei loro trattati pongono il morbo di Brinton nel capitolo delle flogosi croniche dello stomaco.

HANOT e GOMBAULT studiarono, in un caso capitato alla loro osservazione, molto accuratamente le lesioni istologiche dello stomaco e del peritoneo. Nel loro caso esistevano segni sicuri di un processo infiammatorio della mucosa. Ma poichè questa era lesa più gravemente ne' suoi strati profondi che ne' superficiali, e la mucosa era invasa dal basso da propagazioni connettive della sottomucosa, e contemporaneamente esisteva una retroperitonite callosa più grave nei tratti dove anche le lesioni stomacali erano più accentuate, gli AA. anzidetti credono le lesioni dello stomaco secondarie a quelle del peritoneo, e che al modo stesso che esistono una epatite interstiziale da diffusione di peritonite e una pneumonite interstiziale pleurogena, così debba ammettersi una retroperitonite callosa con lesioni secondarie gastriche da essa dipendenti. E, per riassumere il loro concetto, definiscono la malattia come *sclerosi sottomucosa ipertrofica con retroperitonite callosa*.

Gli autori inglesi WILKS, HARE ed altri parlano di una *degenerazione fibrosa* della sottomucosa; qualcosa che starebbe fra le produzioni infiammatorie e le neoplastiche.

Il concetto di un processo degenerativo è pure affermato in un caso osservato da MAZZOTTI (1873): in esso, tra i fasci della muscolare ipertrofica, furono osservati spazi più o meno grandi, irregolari, ripieni di una sostanza amorfa, trasparente, avente le reazioni microchimiche delle sostanze colloidee. La muscolare era ipertrofica: ma questa ipertrofia, secondo l'A, era derivabile da un aumento delle contrazioni del viscere, dirette a vincere delle forti aderenze che lo stomaco aveva contratto, a cagione di peritoniti adesive, colle parti circostanti; la mucosa era intatta, la sottomucosa appena inspessita. In complesso, il fatto predominante era la degenerazione colloidea.

Ma degna di ben maggiore considerazione si è l'opinione emessa da alcuni autori, che la *linite* del Brinton debba riportarsi ai neoplasmi maligni, e precisamente al cancro. Questo concetto fu affermato nettamente da GARRET (1892) in una sua tesi, nella quale sostenne che la linite è un *cancro congiuntivo sottomucoso dello stomaco*, da ravvicinarsi ai sarcomi fusocellulari. Ma più recentemente (1894) BRET e PAVIOT raccolsero in una monografia fatti vecchi e recenti e nuovi argomenti a sostegno di questa tesi. Secondo i citati autori, la *linite* è un *cancro epiteliale infiltrato dello stomaco*, in cui lo stroma connettivale predominante ha ridotto le cellule cancerose a semplici fusi protoplasmatici sottili, modellati sugli elementi connettivi giovani dello stroma. Lo studio di tre casi ha loro dimostrato che il processo epiteliomatoso, pochissimo apprezzabile nello stomaco, molto più distinto nel crasso e nel mesentere, diviene assolutamente caratteristico nei gangli e nelle ovaie, dove è di data più recente. La lesione partirebbe dallo stomaco; e molti sono gli argomenti i quali

fanno dare alle lesioni di esso un significato ben diverso da quello di una infiammazione cronica. Anzitutto, nei casi da essi studiati la mucosa non presentava segni di atrofia, nè d'infiammazione interstiziale; esisteva invece una neoproduzione di elementi epiteliali. In quanto all'iperplasia del connettivo sottomucoso e all'ipertrofia della muscolare, sarebbero lesioni banali, solite a verificarsi in tutte le infiltrazioni cancerose del ventricolo. Nè sarebbe possibile dare all'accennata neoproduzione epiteliale il significato di una semplice proliferazione reattiva, perchè il modo abituale con cui la mucosa suol reagire alle infiammazioni interstiziali croniche è la forma adenomatosa. Qui invece la iperplasia degli elementi glandulari assume un tipo affatto diverso, riferibile ad una fase iniziale ed intermedia del tessuto epiteliomatoso. BRET e PAVIOT raggrupparebbero in tre serie i casi di *linite*: starebbero nella prima i casi, assai rari, in cui la lesione rimane limitata a parte dello stomaco; nella seconda quelli in cui la neoproduzione invade tutto lo stomaco; nella terza quelli in cui si ha diffusione del processo agli organi addominali, mesentere, intestino, e anche — più raramente — ai gangli, al fegato, all'ovaio.

E concludono il loro studio col dire che *la linite plastica dello stomaco è un cancro a cellule essenzialmente metatipiche nello stomaco, ma la cui vera natura è dimostrata nei casi rari in cui è possibile ritrovare nelle generalizzazioni le cellule tipiche di origine gastrica ed epiteliale. L'ipertrofia sottomucosa e la gastrite cronica sclerosante devono essere radiate dal quadro nosologico.*

Le conclusioni di BRET e PAVIOT dettero occasione ad uno studio critico dell'ASCOLI (luglio 1894), che combatte quelle, siccome troppo larghe e non giustificabili in nessun modo. L'ASCOLI, dall'esame dei casi finoggi descritti, crede poter dedurre che il complesso di fatti anatomici che caratterizzano la *linite* del Brinton possa avere una diversa natura e una patogenesi diversa nei vari casi. E crede poterne fare quattro gruppi, entro i quali si possono adattare con precisione sufficiente — se non tutti — la maggior parte dei casi noti. Comprende:

nel 1° gruppo, i casi di vera gastrite cronica, con lesioni più o meno gravi della mucosa;

nel 2°, i casi secondari a flogosi del peritoneo; la lesione più grave è dal lato della sierosa; altri organi addominali sono coinvolti nel processo, e può esservi ascite;

nel 3°, i casi in cui la sclerosi è l'esito di una gastrite interstiziale purulenta;

nel 4°, i casi di neoplasia infiltrata della parete gastrica.

Per quanto una classificazione definitiva delle varie forme di *linite plastica* — data l'attuale deficienza delle nostre nozioni etiologiche, anatomiche e cliniche in proposito — debba ritenersi prematura, pur nondimeno il lavoro critico dell'ASCOLI ha il merito di un giudizioso eclettismo, e pone un principio d'ordine in una questione finora tanto intricata.

Che esistano dei casi aventi le parvenze di *linite gastrica*, pur essendo neoplasmi, è noto da gran tempo: già BRINTON con una severa disamina li esclude dal quadro della sua malattia. Recentemente, fra gli altri, il dottor A. CAVAZZANI (1895) ne ha riferito uno interessante, in cui un cancro scirroso originato dal pancreas, propagandosi nello stomaco, aveva assunto l'aspetto macroscopico della *linite* di Brinton. Ma una confusione non pare facile oggi, data la possibilità di una osservazione anatomica accurata e di un esame istologico tanto preciso quanto dai moderni progrediti mezzi di indagine ci è consentito.

D'altra parte è certo che esistono dei casi di forme di *gastrite atrofica* pura del Brinton, in cui l'esistenza di un cancro non è ammissibile, e io posso riferire un caso — a conforto di quest'affermazione — caduto sotto il mio esame nell'Istituto anatomo-patologico di Genova.

Necroscopia. — Teresa R., di 32 anni. Cadavere in stato di buona conservazione: fortemente dimagrito, rigidità cadaverica scomparsa. Pannicolo adiposo scarsissimo.

Testa e cervello. — Nulla di notevole, tranne le note di una forte anemia (la quale, del resto, dominava in tutti i visceri del cadavere).

Torace. — A *destra* aderenze pleuriche fibrose, specialmente numerose e tenaci verso l'apice polmonare: questo presenta due noduli tubercolari, l'uno caseoso, l'altro calcificato, incapsulati da connettivo molto denso, di color ardesiaco. A *sinistra* un po' di liquido sieroso limpido nel cavo pleurico: edema ed ipostasi alla base del polmone. Gangli peribronchiali e delle fosse sopraclaveari normali.

Pericardio e cuore. — Area cardiaca scoperta: sierosa pericardica liscia, lucida. Cuore povero di grasso, libero nella cavità pericardica, che contiene 3 cucchiaini circa di liquido sieroso. Epicardio normale. Cuore piccolo, sano nei suoi orifizi e apparati valvolari. Miocardio con segni di ATROFIA bruna.

Addome. — Aperto l'addome si trova: visceri in posizione normale: omento ricoprente parzialmente la matassa intestinale, ma libero da aderenze. Non esiste liquido ascitico nel peritoneo.

Lo stomaco presenta delle particolarità degne di nota. Occupa la sede normale: la sua metà pilorica è considerevolmente ed uniformemente inspessita; tale inspessimento però non altera nelle sue linee generali la forma dello stomaco: occupa la sola metà pilorica e interessa ugualmente le due facce del ventricolo. La metà cardiaca e il gran cul di sacco sono normali. Il passaggio fra le due metà è dato da una specie di strozzamento circolare, da una specie di gradino tagliato quasi perpendicolarmente. La porzione di stomaco inspessito ha superficie esterna liscia, di colorito bianco, quasi latteo, consistenza quasi fibrosa. Il viscere non ha aderenze anormali, tranne posteriormente, dove aderisce al pancreas per alcuni inspessimenti fibrosi.

Aperto il viscere — con un taglio lungo la gran curva — la parte inspessita resiste e stride sotto il coltello. Poche sostanze alimentari indigeste, nessuna traccia di sangue si rinvencono nella cavità. Questa è manifestamente rimpicciolita, ma l'apertura pilorica non è stenosata. La mucosa è assottigliata considerevolmente nella parte malata: in alcuni punti è quasi scomparsa: dovunque è intimamente unita agli strati sottostanti: ha colorito pallido, senza traccia di ulcerazioni nè di emorragie.

Lo spessore delle pareti nella parte pilorica è considerevolmente aumentato, raggiungendo i 22 millimetri circa. Gli strati della parete sono molto ben distinti fra loro. La sierosa è di spessore quasi normale: la muscolare è fortemente ipertrofica: sviluppo maggiore presenta il connettivo sottomucoso, che forma quasi i due terzi dello spessore totale: è di colorito bianco-grigiastro, e, osservato a luce incidente, ha un riflesso quasi madreperlaceo. Nella parte cardiaca nulla di notevole.

In tutta la cavità addominale non si rinvencono gangli linfatici infiltrati od aumentati di volume; il mesentere e l'omento non presentano inspessimenti nè retrazioni: il peritoneo tanto viscerale che parietale è liscio, lucido, non inspessito. Gl'intestini tenui, vuoti, anemici, non presentano alterazioni notevoli.

I tronchi vascolari che perforano il diaframma sono liberi da qualsiasi compressione per masse gangliari o briglie cicatriziali.

Pancreas normale.

Fegato un po' diminuito di volume: povero di sangue, con incipiente degenerazione grassa. Non esistono inspessimenti della capsula del Glisson.

Milza, reni e organi genitali, normali.

L'esame istologico della porzione pilorica di stomaco dimostrò i seguenti particolari:

Su una sezione verticale la parete del viscere è considerevolmente inspessita. Già ad occhio nudo è visibile sui preparati la netta distinzione fra tonaca muscolare e sottomucosa, a cagione del colorito giallo di quella e roseo di questa (sezioni trattate col picrocarminio) e della loro straordinaria altezza. I tagli verticali raggiungono l'altezza di 22 mm., due terzi essendo fatti a spese della sottomucosa.

Ad un piccolo ingrandimento (Zeiss, oc. 1, obb. B) si osservano le seguenti modificazioni: La *sierosa* non presenta notevoli alterazioni, tranne un leggero inspessimento. Una zona abbastanza regolare di infiltramento parvicellulare la separa dalla muscolare. Questa è aumentata di spessore: male riconoscesi il limite di separazione tra i due strati, circolare e longitudinale. Ma tra i fasci di fibre muscolari si insinua un tessuto di infiltrazione, a zone più o meno estese, che quelli separa ed allontana, riempiendone gli interstizi. Queste zone hanno origine dal contorno dei vasi sanguigni e sono più

numerose ed estese in prossimità della sottomucosa; quivi gli elementi di infiltrazione tendono alla trasformazione in connettivo, sotto aspetto di cordoni fibrosi che si interpongono ai fasci della muscolare e si continuano col connettivo sottomucoso.

Nelle fibre muscolari dominano i segni di iperplasia su quelli di ipertrofia: a giudicare dal numero grandissimo di nuclei a bastoncino, fitti, ma di grandezza normale, e dall'aspetto di quelle longitudinali che si vedono riunite in fasci stipati e ondulati.

I confini tra sottomucosa e mucosa sono perduti, invase com'esse sono dalla uniforme proliferazione di tessuto connettivo. La parete gastrica nel tratto posto al di sopra della muscolare — e che normalmente va differenziato in sottomucosa, muscularis mucosae, e mucosa — è trasformata in uno strato uniforme di tessuto connettivo di giovane formazione, i cui elementi dimostrano poca tendenza alla trasformazione fibrosa. Su questo largo tratto predominano infatti elementi cellulari a nucleo rotondo, a scarso protoplasma, in confronto di elementi a forma allungata, ricchi di protoplasma e a nucleo ovale. Anche qui l'infiltramento cellulare è più considerevole attorno ai vasi; attorno ad alcuni di essi l'accumulo di elementi linfoidi è così abbondante e così esteso, da formare degli ammassi cellulari che richiamano alla memoria l'aspetto dei follicoli linfatici solitari, e che come tali potrebbero essere interpretati, se non ne differissero per la completa assenza di tessuto citogeno reticolare nell'interno dell'accumulo linfoide, e per la mancanza di qualsiasi rapporto con le parti superficiali della parete gastrica, in vicinanza delle quali sogliono trovarsi distribuiti normalmente.

In seno a questo tessuto, come ultima traccia degli elementi glandolari della mucosa, rinvengonsi qua e là dei cordoni cellulari a decorso approssimativamente parallelo fra loro e perpendicolare alla superficie libera dello stomaco, che si devono verosimilmente riguardare come fondi ciechi di glandole in preda a processo di atrofia, ma nulla in essi ricorda la disposizione parietale delle cellule, nè il carattere epiteliale di esse, all'infuori di un maggior volume del loro nucleo. Nè all'intorno di questi cordoni cellulari si riconosce traccia di membrana limitante; ma le cellule stanno addossate fra loro e come compresse dalla circostante produzione di connettivo. Essi sono più numerosi in una zona intermedia fra margine libero dello stomaco e strato muscolare. Non si riesce a riscontrare in essi segno di degenerazione cellulare o di trasformazione cistica.

In prossimità della superficie libera dello stomaco il tessuto connettivo che sostituisce la mucosa è più trasparente, con nuclei meno numerosi e meno facilmente colorabili.

In nessun punto si ha traccia di ulcerazione.

I vasi sanguigni non presentano modificazioni degne di nota.

La mucosa del fondo e del grande cul di sacco gastrico non fu esaminata.

Disgraziatamente intorno alla storia clinica della Teresa R. non si poterono avere che pochi e incompleti ragguagli. Essa era rimasta pochi giorni in uno dei turni dell'Ospedale Pammatone, ed era mancato il tempo di stabilire delle esatte ricerche. Soltanto fu possibile escludere che l'ammalata fosse dedita all'alcool; e fu accertato che la malattia durava da almeno due anni, che vi erano stati vomiti alimentari, ma non mai sanguigni, e che nel vomito l'acido cloridrico faceva completo difetto. Per questi fatti, nonostante la giovane età della donna, era stato sospettato un carcinoma. Ed è questo il diagnostico che sempre è stato fatto nei casi finora noti, rivelati poi all'autopsia come malattia di Brinton, imperocchè questa appartiene — *intra vitam* — alle più difficili fra le diagnosi.

Infatti i sintomi più facilmente rilevabili non hanno nulla di caratteristico, e quelli che vengono dati come patognomonici — ad es. le energiche contrazioni antiperistaltiche dello stomaco, visibili attraverso le pareti addominali, e la picciolezza della cavità che impedisce l'introduzione di rilevanti quantità di liquido — sfuggono facilmente ad una superficiale disamina.

Quindi, limitandoci alla interpretazione dei fatti anatomici, questi ci sembrano, nel caso nostro, sufficientemente chiari per autorizzarci a porre la lesione gastrica, da noi osservata, nel gruppo della *linite plastica del Brinton*. E soprattutto ci pare poter ragionevolmente escludere una forma cancerosa.

Infatti, nel nostro caso, nessuna propagazione di processo ai gangli linfatici, al fegato, al peritoneo e ad altri organi della cavità addominale e toracica. Il peritoneo ovunque era sottile e trasparente come il normale, eccetto che nel tratto di viscere affetto da linite plastica; una malattia quindi perfettamente circoscritta; ciò che elimina anche il sospetto che il processo di iperplasia connettivale, ritrovato nello stomaco, potesse esser secondario a flogosi croniche o a carcinosi del peritoneo.

Inoltre nelle lesioni riscontrate nel ventricolo nessun fatto esiste che ne dimostri la natura epiteliale: i cordoni cellulari, disseminati in mezzo al connettivo iperplasico, sono composti di cellule piccole, rotonde, nucleate, simili alle comuni cellule d'infiltramento; nè si può ammettere che una tal forma l'abbiano acquistata per la pressione esercitata su di esse dal tessuto iperplastico, perchè in questo caso dovremmo averle trovate fusiformi, allungate, non rotonde; di più questi cordoni si trovano d'analogo aspetto in tutto lo spessore del preparato, tanto nel connettivo iperplastico quanto tra i fasci della muscolare, dove non potevano subire gli effetti meccanici dell'iperplasia connettivale. Aggiungasi a tutto questo che nei punti di passaggio tra la parte sana e l'ammalata non si riesce ad osservare nei preparati le fasi intermedie tra il tessuto epiteliale normale e le piccole cellule costituenti i cordoni cellulari.

Or dunque qui la mucosa era colpita da un processo di atrofia, diversamente da ciò che BRET e PAVIOT trovarono nei tre casi, in base ai quali negarono l'individualità della linite plastica; casi nei quali non vi era già atrofia, ma proliferazione notevole degli elementi epiteliali.

Nè ci pare valga ad escludere la natura infiammatoria della malattia l'osservazione dei due citati autori, che il connettivo ipertrofico della sottomucosa non ha tendenza sclerotica. Che havvi di strano in ciò? Non vediamo avvenire lo stesso nella iperplasia del connettivo interstiziale di un altro organo, del fegato? Noi vediamo infatti che nella cirrosi ipertrofica peribiliare il connettivo di neoformazione non suole avere affatto la tendenza alla sclerosi che ha invece nella cirrosi atrofica periportale. La ragione di questo fatto ci sfugge per ora, nè vale a spiegarlo completamente la diversa localizzazione del connettivo. E chi, per questo fatto, vorrebbe invocare la natura neoplastica della cirrosi ipertrofica? Qualche cosa di simile vediamo anche avvenire in un'altra forma morbosa che, mutata sede, ha molte analogie istologiche con la linite di Brinton: cioè nella *pachidermia*, nella quale il connettivo sottocutaneo iperplastico è talvolta compatto, duro, lardaceo (*pachidermia dura*), tal'altra invece molle e flaccido (*pachidermia molle*).

Abbiamo detto che credevamo poter riporre il caso nostro nel gruppo della linite plastica del Brinton. Ma dobbiamo domandarci se esso corrisponda in tutto e per tutto alla descrizione classica lasciataci dall'autore inglese. Secondo BRINTON, in generale la mucosa presenta lesioni minime in confronto delle altre tonache: lo strato profondo di essa può presentare un certo grado di inspessimento; i tubi glandolari però, negli stadi più avanzati, possono atrofizzarsi in porzione della loro lunghezza. Nel caso nostro abbiamo veduto che la mucosa era interessata per lo meno tanto quanto la sottomucosa.

NOTHNAGEL separa questa forma, in cui insieme colla cirrosi gastrica esistono lesioni ghiandolari, dalla vera *linite plastica* e dalla *atrofia stomacale* del Fenwich con distruzione ghiandolare, senza però inspessimento delle pareti e impicciolimento della cavità, e fa così tre varietà di cirrosi gastrica. Ma noi dividiamo l'opinione di coloro (SANSONI) che riducono le prime due varietà ad un'unica, ritenendo che la cirrosi con atrofia della mucosa altro non sia che uno stadio avanzato della cirrosi senza atrofia.

Infatti è ben raro che la mucosa non partecipi affatto al processo, e i gradi di passaggio fra le due forme sono numerosissimi. Io sono di parere

che la lesione della mucosa rappresenta il fatto finale, secondario alla lesione della sottomucosa. E il caso da me osservato me ne pare una prova.

Concludendo, dirò che, non ostante le piccole differenze istologiche, crediamo che il nostro caso debba ritenersi un esempio di *linite plastica del Brinton* giunta al suo più alto grado, e debba esser distinto dalle forme di cancro scirroso dello stomaco.

Letteratura.

BRINTON. *Traité des maladies de l'estomac*. Trad. Riant. 1870, Paris.

ANDRAL. *Précis d'anat. pat.*, t. I, pag. 47.

HANOT e GOMBAULT. *Archives de physiologie*, 1887: *Etude sur la gastrite chronique*, ecc.

NOTHNAGEL, *Cirrhotische Verkleinerung des Magens*, ecc. *Deutsche Archiv für klinische Med.*, 1879.

ROSSONI, *Un caso d'inflammazione cirrotica dello stomaco con atrofia glandolare*. *Sperimentale*, novembre 1883.

GABBI, *Sopra un caso di linite plastica*. *Rif. med.*, 1893.

SANSONI, *Sul morbo di Brinton*. Torino, Rosenberg e Sellier, 1894.

BRET e PAVIOT, *Contribution à l'étude de la linite plastique*. *Revue de méd.*, maggio 1894.

ASCOLI, *Sulla linite plastica del Brinton*. *Policlinico*, vol. I-M., fasc. 10.

CAVAZZANI A., *Casistica clinica*. *Rivista Veneta di Sc. med.*, t. XXII.

ROSENHEIM. *Berlin. klin. Wochenschr.*, 39, 1894.

IV.

R. ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DI ROMA

diretto dal prof. GUIDO BACCELLI

Sull'iperleucocitosi digestiva.

Studio di fisio-patologia per il dott. V. ASCOLI, aiuto clinico.

(Continuazione e fine, v. n. 11).

II. Importanza clinica.

La conoscenza della leucocitosi digestiva non è senza utilità per il medico, potendogli da una parte evitare errori di apprezzamento, e dall'altra conferire argomenti per vincere difficoltà diagnostiche.

Essa c'insegna che l'attività funzionale dell'apparecchio gastro-enterico si accompagna con l'aumento di leucociti nel sangue circolante. Volendo adunque conoscere la leucocitosi propria di un soggetto, noi dobbiamo cercarla nel periodo di digiuno e preferibilmente 12-16 ore dopo il pasto. Qualora l'urgenza dell'esame o la natura della malattia non permettessero al medico di cercare le condizioni più adatte per un esame rigoroso, allora egli deve non solo tener conto delle variazioni della leucocitosi legate all'atto digestivo, ma anche cercare di ridurle al minimo grado. E l'una cosa e l'altra sono del resto facili ad apprendersi e a mettersi in esecuzione.

Gli studi sulla leucocitosi digestiva hanno insegnato che essa non si manifesta se il pasto non è d'una certa entità, e se non è preceduto da un periodo di astinenza. Non potendo tenere a lungo digiuno l'ammalato (per es. un polmonitico) di cui si dovrà saggiare la leucocitosi, gli si faranno prendere a intervalli brevi (2-3-4 ore) piccole dosi di cibo. La sua leucocitosi così subirà scarse oscillazioni digestive, e la cifra ottenuta potremo confrontarla ai dati fisiologici.

Ma qualora anche il numero dei globuli bianchi fosse nei limiti più alti normali (fino a 10,000 HALLA) o anche di poco li sorpassasse, pure escluso che una seconda numerazione in differente stato digestivo toglierebbe il dubbio che l'aumento fosse dipendente dal cibo, la proporzione delle singole varietà di leucociti c'istruisce se quella leucocitosi è verosimilmente digestiva oppure no.

Soltanto nell'aumento di leucociti, che si deve alla gravidanza, la proporzione delle singole varietà di globuli bianchi si mantiene tanto prossima alla media normale quanto in quello dovuto alla digestione. Qui s'è visto che tutti gli autori hanno avuto, e noi specialmente, sopra un numero grande di ricerche, fatte nelle più svariate condizioni di esame, un aumento costante delle polinucleari rispetto al periodo di digiuno; ma esso è piccolo e non trascende il rapporto ordinario. Così non crediamo discostarci dall'affermazione di RIEDER, che la proporzione delle forme sia *fisiologica*.

Un'altra specie di leucocitosi, che con le precedenti costituisce la terna delle iperleucocitosi fisiologiche, è quella dei *neonati*; qui il numero dei leucociti in genere è alto, sono piuttosto abbondanti le forme mononucleari (specialmente i piccoli linfociti) e le cellule eosinofile, senza scostarsi di troppo dai limiti normali.

Tutte le iperleucocitosi patologiche più studiate — emorragica, cachettica, agonica, flogistica — si accompagnano con spostamento dei rapporti tra le singole varietà di leucociti. Anzi talora, pur rimanendo entro limiti del tutto normali il numero dei leucociti (febbre tifoide), lo spostamento di detto rapporto è l'unico indizio di una leucocitosi patologica.

Per lo più nelle iperleucocitosi sono notevolmente aumentate le forme polinucleari. Tali forme di leucocitosi diconsi *neutrofile*, perchè i corpuscoli polinucleati hanno granulazioni di tal natura. Le iperleucocitosi con relativo aumento dei linfociti (*linfocitiche*) si trovano più di raro: donne lattanti, certe anemie gravi, clorosi e rachitide grave, emofilia, scrofola, tumore di milza, struma, nefriti, malattia di Basedow (KLEIN) ⁽⁵⁹⁾.

Adunque la leucocitosi digestiva si distingue facilmente da quelle patologiche, perchè conserva press'a poco inalterata la proporzione delle varietà di leucociti.

In rare occasioni sorgeranno gravi difficoltà per decidere se una iperleucocitosi sia digestiva o gravidica, poichè questa non si verifica che nell'ultimo periodo, quando altri sintomi, e ben sicuri, ci scorgono alla diagnosi. Ancora meno imbarazzante riuscirà distinguere la digestiva da quella dei neonati, poichè, oltre l'età, qui serve l'aumento delle forme mononucleari e delle eosinofile.

*
* *

La conoscenza della leucocitosi digestiva è stata utilizzata anche altrimenti.

Nella diagnosi, importantissima e intricata spesso di difficoltà gravi, del cancro dello stomaco, la mancanza di iperleucocitosi digestiva è ritenuta come un utile criterio da recenti patologi (GRAWITZ, LEO) ⁽⁶⁰⁾. Così non sarà inutile di esaminare più da vicino tale questione.

La diagnosi differenziale più discussa è quella del cancro con l'ulcera gastrica. L'esame del sangue, nel comportamento dei corpuscoli rossi e dell'emoglobina, non ha potuto dare, malgrado numerosi ed accurati lavori,

appiglio a nessun criterio differenziale assoluto; perchè se per lo più l'anemia nel cancro è più comune e forte (quasi mai si ha il 60 % d'emoglobina), essa si può avere nell'ulcera non solo dopo emorragie, ma talora anche (OSTERSPEY) ⁽⁶¹⁾ nella forma cronica dell'ulcera decorrente con anemia grave.

Miglior giudizio si ricava dallo studio della leucocitosi; essa è alta nel cancro, normale nell'ulcera, a meno che in essa non abbia preceduto emorragia. Escludendo, il che non è difficile sapere, i casi in cui nell'ulcera si abbia iperleucocitosi emorragica, l'aumento di globuli bianchi sta per il cancro. Neppure questo criterio è assoluto. Calcolando, come i più esatti autori, l'aumento patologico dei leucociti sopra i 10,000, noi abbiamo visto mancare iperleucocitosi tre volte su dodici casi (ossia 25 %). Nè le cifre degli altri autori sono più favorevoli (HAYEM l'ha trovata solo nella metà dei casi).

Di tale aumento, che suole verificarsi nel sangue di malati con tumori maligni, e costituisce una delle *iperleucocitosi cachettiche*, non dobbiamo qui occuparci. La loro genesi è stata studiata recentemente in Italia da MORI ⁽⁶²⁾ (iniettando estratto acquoso di cancro sotto la pelle dei conigli) e da CASTELLI ⁽⁶³⁾ (inoculando le tossine urinarie di cancerosi): i risultati loro confermano che siano di natura tossica. Nei cancerosi si trovano spesso lesi gli organi emopoietici, compreso il midollo osseo (EISENLOHR) ⁽⁶⁴⁾: OLEJNIK e DUNIN hanno trovato normoblasti nel sangue, ASKANAZY perfino crisi normoblastiche. Morfologicamente, l'abbiamo detto, le iperleucocitosi cancerose presentano prevalenza di leucociti polinucleari; ma in certe condizioni (EINHORN, EHRLICH) aumentano piuttosto i mononucleati.

A noi lo studio morfologico ci ha offerta l'occasione di rilevare un fatto d'iperleucocitosi cancerosa abbastanza importante. In un malato con la diagnosi clinica di cancro dello stomaco, noi trovavamo una leucocitosi alta, ma non altissima, in cui le forme *mononucleari* erano cresciute al doppio. Simile reperto si è avuto in due esami; esso contrastava con quello di tutti gli altri cancri esaminati. All'autopsia prima, e con l'esame microscopico poi, il prof. MARCHIAFAVA riconobbe nel tumore un sarcoma parvocellulare.

Nome dell'infermo	Data	Emazie	Leucociti	Rapporto % delle varie forme di leucociti
Cecchini Giuseppe	2 febbraio 1895	4,577,500	11,100	Eos. 2.1 Pol. 52.4 Mon. 45.5
	15 marzo 1895	3,515,000	12,800	Eos. 1.3 Pol. 55.5 Mon. 43.2

Sunto della storia clinica. Anni 66. Entra nell'Ospedale di S. Spirito nel febbraio 1895. Dal maggio dell'anno passato cominciò ad avvertire dolore alla regione dello stomaco, che soleva durare per 4-5 giorni di seguito, e poi cessava per qualche settimana. Solo molto di rado i vomiti contenevano una sostanza simile al fondo di caffè, la quale in questi casi appariva anche nelle feci. Cominciò l'inappetenza e crebbe rapidamente. Con tali disturbi l'infermo giunse al dicembre 1894. Fece dieta latte: il vomito si è sospeso per venti giorni, per ricomparire quindi con gli altri disturbi.

All'Ospedale, il vomito si è fatto più raro; il dolore epigastrico più leggero; ma l'inappetenza crebbe. Nel succo gastrico non HCl libero. Albuminuria e indacaturia. Il tumore fu possibile palparlo. Non si palpavano gangli. L'infermo deperì progressivamente, si fece cachettico, con leggiera tinta paglierina. Morì l'8 maggio 1895.

All'autopsia (prof. MARCHIAFAVA) si rinvenne: sarcoma parvocellulare dell'antro pilorico ulcerato, trapiantazione sulle glandole periportalì. Degenerazione amiloide della milza e del rene.

Questo fatto ho voluto mettere in rilievo, perchè in casi di tumori, con elevata proporzione di mononucleari nel sangue, se ne cerchi sempre la natura con l'esame microscopico. Senza l'abilità e l'accuratezza del prof. MARCHIAFAVA, anche il caso nostro sarebbe passato per *cancro* (*) con leucocitosi linfocitica, mentre era un *sarcoma parvocellulare*. Ad ogni modo difficilmente si ricaverà dalla natura della leucocitosi un criterio utile per arguire la natura del tumore; poichè nei sarcomi (tre su sei) l'abbiamo vista anche polinucleare. Quanto qui possa avere contribuito la degenerazione amiloide della milza non saprei dire.

Abbiamo riferito, nella prima parte di questo studio, come MÜLLER su quattro cancri dello stomaco trovasse due volte iperleucocitosi digestiva leggiera e due volte leggiera ipoleucocitosi. In tre casi di cancro dello stomaco, RIEDER non ha trovato iperleucocitosi digestiva. Neanche HORBACZEWSKI⁽⁶⁵⁾, che pur trovò l'iperleucocitosi digestiva nei sani, la rinvenne in tre malati di cancro dello stomaco.

Partendo dalle cifre di MÜLLER e poggiandosi sulle vedute di POHL e HOFMEISTER, che mettono in rapporto la digestione delle sostanze albuminoidee e l'assorbimento dei peptoni con la leucocitosi digestiva, il dott. SCHNEYER⁽⁶⁶⁾, nella clinica di NOTHNAGEL, ricercò la leucocitosi digestiva in diciotto casi di cancro, tre casi di stenosi benigna del piloro e otto casi di ulcera rotonda. Egli teneva i soggetti digiuni per 15-16 ore con lo scopo di eseguire la numerazione preliminare. Somministrava quindi 400-800 gm. di latte e talvolta 2 o 3 uova, ed eseguiva tre numerazioni ad 1-2-3 ore di distanza dal vitto. Ammise la iperleucocitosi digestiva quando v'era aumento di almeno mille leucociti. In tutti i casi di carcinoma dello stomaco, invariabilmente ed indipendentemente dalle condizioni del malato, dallo sviluppo della cachessia, dalla presenza o mancanza di stenosi pilorica, dalla presenza o mancanza di HCl nel succo gastrico, egli ha sempre trovato assenza di iperleucocitosi digestiva. Al contrario, nelle stenosi benigne del piloro e nei casi di ulcera rotonda, la leucocitosi digestiva è sempre apparsa il più delle volte dopo un'ora, e sempre due ore dopo il vitto. La leucocitosi sarebbe mancata soltanto in un caso di ulcera rotonda e stenosi pilorica con grave abbattimento da forti emorragie; pure allora si è avuto l'aumento di circa 900 globuli, un'ora e mezzo dopo il pasto.

Da questi fatti egli conclude che la ricerca della leucocitosi digestiva è di valore in quei casi dubbi e di diagnosi differenziale difficile tra carcinoma ed ulcera, dove, come nelle ematemesi, è proscritto di togliere il succo gastrico e di fare altre ricerche fisiche. Tale ricerca non ha controindicazioni. Essa permette di concludere dal *sopravvenire* della leucocitosi digestiva *contro* la presenza di cancro dello stomaco. Lo stesso SCHNEYER nota pure come non sarebbe giustificato diagnosticare un cancro per la mancanza della leucocitosi

(*) Qui ho adoperato la parola *cancro* nel senso ordinario, anatomo-patologico: *clanicamente*, come anche questo caso dimostra, non si può dissentire dal prof. BACCELLI, che essa può applicarsi tanto a tumori di natura epiteliale quanto a certi tumori di natura connettivale, poichè equivarrebbe a *tumore maligno*.

digestiva, la quale può non presentarsi già nell'uomo normale e particolarmente nelle cachessie.

Non esaminiamo minutamente il lavoro dello SCHNEYER, che ha il pregio di basare sopra un numero sufficiente di casi. Ma per la buona metodica delle ricerche, dobbiamo notare come il suo pasto fosse tanto deficiente, che reca meraviglia meno lo scarso aumento dei leucociti nei cancerosi che non la costanza dell'iperleucocitosi negli altri malati di stomaco. Modificando il vitto o aumentandone la quantità, si potranno avere risultati differenti. Inoltre mi pare inopportuno fissare l'aumento di mille leucociti come criterio assoluto, per affermare positiva l'iperleucocitosi digestiva; era preferibile dedurre quest'affermazione da una cifra percentuale superiore agli errori di osservazione. Sarebbe inoltre desiderabile che la ricerca fosse ripetuta almeno due volte.

Nell'anno scolastico 1894-95 io ho fatto eseguire delle analisi del sangue, a questo scopo, dal signor Agamennone, che, per mio suggerimento, studiava la leucocitosi nei tumori maligni.

Osservazioni	Generalità sull'infermo	Data dell'esame	Emazie	Leucociti	Rapporto ⁰ / ₀ delle varie forme di leucociti	Annotazioni
I	Olimpi Francesco. - Anni 60. Da 10 mesi deperimento, dolori gastrici e vomiti; anoressia. In seguito ematemesi ripetute. Tutto lo stomaco, con pareti dure e tese, non ectasico. Non HCl; presenza di acido lattico. Tinta paglierina. Notevole deperimento. Gangli in nessuna regione.	15 giugno 1895				
		Ore 8	3,235,000	13,800	...	Infermo digiuno. Vitto { Latte ¹ / ₂ litro. Zabajone gm. 200. Minestra.
		" 9.30	
		" 10.30	...	13,300		
		" 11.30	...	14,200		
II	Dell'Amore Andrea. - Anni 78. Da 8 mesi deperimento e anoressia. Tumore palpabile tra l'apofisi ensiforme e l'arco costale destro, poco doloroso. Succo gastrico non HCl, bensì acido lattico. Cachessia.	6 giugno 1895				
		Ore 7	2,956,000	12,900	...	Infermo digiuno. Vitto { Caffè-latte, panino. Latte ¹ / ₂ litro. Minestra.
		" 9.30	
		" 11	...	10,500		
		" 12	...	11,700		
III	Cicuti Giuseppe. - Anni 55. Madre morta di cancro gastrico. Da 5 mesi anemia e stipsi ostinata. Tumore all'epigastrio. Nel succo gastrico non HCl, bensì acido lattico. Profonda denutrizione.	29 maggio 1895				
		Ore 9	3,180,000	12,500	...	Infermo digiuno. Vitto { Latte 1 litro. Minestra.
		" 10.30	
		" 11.30	...	11,200		
		" 12.30	...	9,500		
IV	Novelli Mariano. - Anni 62. Da 5 mesi dolori allo stomaco e vomito; successiva inappetenza; ematemesi. Non si palpa tumore. Non HCl, ma acido lattico. Stato di nutrizione discreto, ma color paglierino.	8 giugno 1895				
		Ore 8	4,192,000	8,200	...	Infermo digiuno. Vitto { 2 uova. Latte gm. 600.
		" 9	
		" 10	...	10,100		
		" 11	...	9,600		

Osservazioni	Generalità sull'infermo	Data dell'esame	Emazie	Leucociti	Rapporto % delle varie forme di leucociti	Annotazioni
I	Monachesi Teresa. - Anni 64. Malata da un anno con dolori di stomaco. Da 13-14 giorni ematemesi. Stomaco grande. Non HCl, invece acido lattico. Colorito giallo-terreo. Operazione; l'esame del pezzo esportato ne dimostra la natura neoplastica epiteliale.	12 dicemb. 1894	3,750,000	18,600	E. 0.8 % P. 78.5 M. 20.7	Due ore dopo un pasto di minestra, bistecca e un uovo.
		13 " "	4,075,000	14,300	E. 1.3 P. 82.5 M. 17.2	Digiuno.
II	Pizzicati Achille. - Anni 60. Madre morta di cancro alla mammella. Da 6 mesi spossatezza e dolori addominali vaghi; inappetenza e stipsi ostinata. Dolore alla palpazione dell'epigastrio, dove si palpa tumore bernoccolato. Tinta paglierina.	6 marzo 1895.	5,240,000	8,300	E. 0.7 % P. 74.8 M. 24.5	Digiuno.
		12 " "	4,855,000	8,700	E. 1.2 P. 75.2 M. 23.6	Tre ore dopo un pasto di minestra, 1/2 litro di latte, 1 braciucola e una pagnotina.
III	Bonassi Antonio. - Anni 64. Da 7-8 mesi digestione difficile, anoressia; vomito. Tumore palpabile al piloro. Autopsia: Cancro encefaloide della regione pilorica.	24 gennaio 1895	6,405,000	16,700	E. 2.3 % P. 83.6 M. 14.1	Digiuno. Estremità cianotiche.
		31 " "	6,125,300	20,500	E. 0.0 P. 80.3 M. 19.7	Estremità cianotiche. Un'ora dopo l'ingestione di 1/2 litro di latte.
IV	Giordani Andrea. - Anni 54. da 8 mesi digestione difficile, dolore e vomito. Vomito sempre più frequente: non ematemesi; dimagrimento estremo. Tumore epigastrico. Autopsia: Cancro della piccola curvatura dello stomaco e del piloro.	10 marzo 1895.	4,425,000	8,800	E. 0.7 % P. 74.3 M. 25.0	Digiuno.
		25 " "	4,045,000	10,600	E. 0.0 P. 76.0 M. 24.0	Due ore dopo l'ingestione di caffè e latte con panino e 1/2 litro di latte.

Ho tralasciato di riportare i dati di qualche altro caso meno dimostrativo.

Le nostre ricerche differiscono da quella dello SCHNEYER, in quanto il nostro vitto era sempre un po' più abbondante. Inoltre abbiamo esaminato due volte (cioè nelle prime due ore) solo il sangue. Abbiamo dato valore positivo solo a cifre indiscutibili di 1900 e 4000 globuli d'aumento (21 e 27 %).

Su quattro casi, tutti egualmente di diagnosi sicura, in tre, oltre che verificarsi la mancanza d'iperleucocitosi digestiva, si è trovato perfino ipoleucocitosi. Ma nel quarto si è vista una leucocitosi digestiva fortissima, quale con vitto identico avremmo avuto in un soggetto normale. Dobbiamo notare che questi (Novelli Mariano) non era molto anemico, e si trovava in condizioni generali discrete; però nel succo gastrico vi era acido lattico, e non HCl.

In una seconda tabella abbiamo esposto altri quattro casi, in cui il metodo di ricerca fu meno rigoroso. Furono studiate in giorni differenti la leucocitosi digestiva e quella nello stato di digiuno. È evidente che il valore di ricerche compiute così riesce tanto più forte, quanto più i giorni sono ravvicinati.

Per noi ha quindi importanza il caso primo (Monachesi), dove due ore dopo il vitto si avevano, la sera, 18,600 leucociti, e il mattino dopo 14,300 a digiuno. Non si saprebbe quale altra causa invocare se non la digestione per spiegare una differenza di circa 4000 globuli bianchi.

Nel caso terzo (Bonassi) noi potremmo invocare l'influenza della digestione. Una differenza in più di 4000 circa leucociti, senza perdita di sangue, riteniamo pure poco probabile, anche tenuto conto di altri casi di cancro, dove si è studiata a brevi intervalli la leucocitosi, succeda in sette giorni in un caso di cancro dello stomaco.

Noi non crediamo si *debba* (benchè non si possa escludere) far entrare iperleucocitosi digestiva nel caso quarto (Giordani): essa mancava assolutamente nel secondo (Pizzicati).

Adunque su quattro casi di cancro, ricercati esattamente, l'iperleucocitosi digestiva si è avuta una volta; su altri quattro, dove l'analisi non è stata rigorosa, ma più che attendibile, è mancata due volte.

In totalità, su otto casi di cancro dello stomaco analizzati, v'è stata iperleucocitosi almeno tre volte e cinque no.

Da tali cifre discende netta la conclusione che il criterio diagnostico, invocato dallo SCHNEYER, è troppo assoluto e reciso. La presenza della iperleucocitosi può, insieme con altri segni, condurre a negare la diagnosi di cancro dello stomaco, ma può aversi cancro ed iperleucocitosi digestiva. Ciò sempre escludendo, d'accordo con lo SCHNEYER, che, viceversa, mancanza di leucocitosi voglia dire presenza di cancro.

Successivamente, H. HARTUNG, nella clinica di NEUSSER, confermava in dieci malati di cancro dello stomaco la mancanza della iperleucocitosi digestiva, a cui ascrisse importanza diagnostica. Inoltre non trovò aumento digestivo dei leucociti in sei cancerosi, nei quali lo stomaco non era la sede della malattia (⁶⁷).

Ma, posteriormente a questo, è venuto fuori dalla stessa clinica di NEUSSER un altro lavoro sullo stesso argomento. O. HASSMANN (⁶⁸) riferisce che utilizzando nella clinica la prova della leucocitosi digestiva per distinguere l'ulcera dal cancro dello stomaco, si pervenne a *risultati che si allontanavano in molti sensi dai reperti finora esistenti, e dovevano influenzare le attuali vedute sulla leucocitosi digestiva*.

Riporta due casi assai dimostrativi:

I. Una donna con (*diagnosi anatomica*) cancro del piloro infiltrante la mucosa. Tuberculosis cronica delle glandole linfatiche del collo, mediastino, peritoneo. Degenerazione grassa dei reni. Polmonite lobulare del lobo inferiore destro.

Ha presentato, con un pasto di 800 cmc. di latte e due uova, due volte leucocitosi digestiva con aumento prima di 3300, poi 2700 (36 e 30 % calcolando dalle sue cifre).

II. Un uomo di 52 anni, sofferente da 16 mesi con forti dolori all'epigastrio, dispesia, poi vomito e successivamente ematemesi. Per un restringimento crescente del piloro, con dilatazione dello stomaco, parlava l'anamnesi e lo stomaco grande e con movimenti peristaltici visibili. La distinzione della natura della stenosi presentava difficoltà. L'emoglobina al 60 %, i corpuscoli rossi quasi tre milioni, non vi era iperleucocitosi. La presenza di acido lattico era dubbia.

Fu tentata la prova della leucocitosi digestiva; vi fu aumento di leucociti del 24.5 %, da 5300 a 6600. All'operazione, GUSSEMBAUER trovò un cancro pilorico.

Assai meno valore hanno i due casi che l'A. riporta in seguito, nei quali mancò l'iperleucocitosi digestiva, mentre si trattava di ulcere gastriche. SCHNEYER aveva già espressamente notato il nessun valore della mancanza di aumento digestivo dei leucociti.

Dall'insieme dei dati della letteratura si può all'incirca calcolare nel cancro dello stomaco iperleucocitosi soltanto nel 10-12 % dei casi.

La conclusione, cui noi arrivavamo nel 1895, che " la iperleucocitosi digestiva può contribuire a infirmare, se esistente, la diagnosi di cancro dello stomaco, in via assoluta non merita valore positivo di criterio diagnostico; „ collima con quella di HASSMANN, che " non si può negare ogni valore alla leucocitosi digestiva, ma non ha stretto significato di prova, nè importanza dogmatica per la diagnosi. „

Circa le cause da cui dipende l'assenza d'iperleucocitosi digestiva nei malati di cancro dello stomaco, lo SCHNEYER trova che nè la mancanza dell'HCl, nè la cachessia, nè il restringimento pilorico valgano a spiegarla. Dà molta importanza alle alterazioni anatomiche e funzionali dello stomaco, che nel cancro sono per lo più diffuse a tutto l'organo. E sospetta possa contribuire l'infiltrazione delle glandole linfatiche.

HASSMANN attribuisce la genesi dell'iperleucocitosi più alla peptonizzazione che non all'assorbimento. Il suo giudizio si sintetizza così: se è alterata la mucosa gastrica, dipende dalla permeabilità del piloro al cibo la presenza dell'iperleucocitosi; se il piloro è assai ristretto, essa è possibile se esiste peptonizzazione gastrica.

Io non voglio dilungarmi nella discussione di queste ipotesi, per me assai manchevoli.

Il criterio per giudicare della digestione ed assorbimento delle sostanze non può già mai venire dalle deduzioni che si possono trarre, con più o meno verosimiglianza, dai nostri esami circa condizioni anatomiche o funzionali dello stomaco; esso non può consistere, positivamente, che nell'esame completo del bilancio nutritivo del malato. Prendiamo da tali studi la sola conclusione che ci interessa, senza occuparci della distruzione esagerata dell'albmina dei cancerosi (toxogena). Le ricerche sul bilancio organico dei cancerosi, fatte per altri scopi e con metodi buoni da MÜLLER e poi da KLEMPERER (⁶⁹), portano alla conclusione: che *il comportamento normale degli scambi nutritivi non parla contro la diagnosi di cancro* (KLEMPERER). Questa proposizione è quasi agli antipodi di quella dello SCHNEYER. Basta riflettere come nel 24 % dei cancri, compresi quelli delle vie digerenti, è normale il ricambio dell'azoto, e che in molti casi esso è poco alterato, per pensare che allora dovrebbe essere ben più rara la mancanza dell'iperleucocitosi se fosse determinata, sempre e solo, da grave difetto della digestione e dell'assorbimento.

*
* *

Oltre che nel cancro dello stomaco, l'iperleucocitosi digestiva suole essere deficiente o mancare in una serie d'altre condizioni morbose che non è qui inutile esaminare.

Anzitutto R. MÜLLER ha trovato come, nelle anemie gravi, difficilmente si abbia iperleucocitosi, e soltanto dopo pasti ricchi; e come essa divenga più

evidente con il miglioramento delle condizioni generali e con l'aumento dei corpuscoli rossi. Ciò avveniva indifferentemente se vi era acido cloridrico o no, se la forza peptonizzante del succo gastrico era normale o no. RIEDER si accorda con LIMBECK e con MÜLLER, ma esclude che la leucocitosi torni intensa qualora migliorino le condizioni digestive.

Da tutto ciò risulta chiaro che nelle anemie gravi la povertà della digestione dei cibi non è l'unica causa della mancanza dell'iperleucocitosi digestiva. Riguardo alle proprietà del sangue, sappiamo di positivo che per lo più è diminuita la sua alcalescenza. Di quanto si riferisce alla presenza di principî tossici nel sangue degli anemici, e più alla genesi di essi, credo impossibile affermare qualche cosa di provato e di generale per tutte le anemie.

Inoltre l'iperleucocitosi digestiva può mancare nell'ultimo periodo della gravidanza. Noi abbiamo già visto che essa non si è ricercata che in sei casi da RIEDER, nei quali veniva esaminato il sangue soltanto alla *terza* ora dopo il pasto. Le ricerche, per quanto concordi, sono troppo scarse di numero e troppo incomplete, per meritare maggiore considerazione di quanta ne spetti ad un reperto che può suggerire nuovi studi. Essi potrebbero teoricamente essere utili, perchè metterebbero forse in luce, durante la vita, un sintoma di quello *stato gravidico*, il quale, pur essendo l'espressione d'un fatto fisiologico, mette l'organismo femminile in grave squilibrio nutritivo: albuminuria, eclampsia, degenerazioni parenchimatose, specie del fegato e del rene.

Ricordo infine la scarsissima leucocitosi digestiva dei nostri diabetici, malgrado il vitto abbondante e le buone condizioni digestive. Un certo aumento era sensibile soltanto nel primo periodo della digestione; ulteriormente esso scompariva o quasi. Secondo la nostra interpretazione della leucocitosi digestiva, era vivace e pronta nei diabetici l'eccitazione circolatoria per l'aumento meccanico della pressione addominale e per il lavoro digestivo a causa della quantità del cibo; viceversa, era deficiente o nulla l'efficacia dell'assorbimento sulla leucocitosi. Chi ricordi che qui appunto, secondo noi, la chemiotassi assume l'importanza di momento direttivo di tutti i fenomeni, non vorrà meravigliare che manchi un vero aumento digestivo dei corpuscoli bianchi nei diabetici.

Il sangue dei diabetici ha bisogno ancora di studi più approfonditi, sia chimici, sia morfologici. Tra i fatti noti, senza dare grand'importanza all'alto peso specifico e all'aumentato contenuto di grasso, metteremo in rilievo da una parte la reazione alcalina notevolmente diminuita, cui si accosta il fenomeno recentemente scoperto da WILLIAMSON ⁽⁷⁰⁾ del suo potere decolorante per una soluzione alcalina di bleu di metilene, e dall'altra parte le alterazioni morfologiche caratteristiche che BREMER ⁽⁷¹⁾ rinvenne con miscugli di soluzioni di eosina e di bleu di metilene nei corpuscoli rossi e nei bianchi. Oltre a questi fatti fisici e morfologici, vanno citate le proprietà biologiche: è nota la deficiente resistenza che i diabetici oppongono ai microrganismi flogogeni. Qualunque sia la ragione ultima di questo fatto, egli è certo che manca l'iperleucocitosi che s'accompagna alle flogosi acute. La stessa mancanza si avrebbe nell'assorbimento intestinale.

Infine, giova ripetere che la presenza d'iperleucocitosi non è costante nei sani nè dopo ogni pasto, nè in ogni individuo.

*
* *

Considerando tutte le condizioni in cui l'iperleucocitosi digestiva manca o è scarsa, si vede la difficoltà di trovare una causa unica che valga per tutte.

Secondo l'interpretazione da noi data al meccanismo dell'aumento dei leucociti, noi possiamo invocare parecchi coefficienti, i quali cospirano, ora in pochi, ora in molti, quale più quale meno intensamente, ad impedirlo.

Possiamo collocare in un gruppo quelli che eccitano insufficientemente l'iperleucocitosi, quali l'inappetenza, la lentezza o deficienza delle funzioni digestive, lo scarso assorbimento, la morbosa condizione degli organi emopoietici; in un secondo quelli che attenuano o impediscono l'iperleucocitosi che sia stata provocata. Questi ultimi sono molto più complessi a determinarsi, e variano da caso a caso. Talora agiscono da soli, come nel diabete e nella gravidanza; possono ammettersi, nel primo, le alterazioni del plasma del sangue e quelle dei leucociti; nella seconda, la ritenzione di sostanze estrattive: talora agiscono in concomitanza con i primi, come, nel cancro, le tossine cancerose e i prodotti dei germi della putrefazione nel caso di tumori ulcerati.

A proposito del cancro, è naturale che l'insieme di queste condizioni si verificherà in grado eminente, quand'esso è localizzato nello stomaco. Ma sarà impedito affatto lo sviluppo dell'iperleucocitosi soltanto quando il tumore ha determinato o gravi disordini digestivi o una più o meno intensa cachessia, quindi di rado nel periodo iniziale, quando più utile tornerebbe la sua assenza per la diagnosi. Se la cachessia ha raggiunto un certo grado, allora, qualunque sia la sede del tumore, si può avere mancanza dell'iperleucocitosi digestiva, come HARTUNG ha trovato in sei casi.

Non insistiamo di più nelle interpretazioni dei fatti, chè poco valore hanno in clinica le teorie, per quanto seducenti.

In conclusione, alla clinica importa, rispetto all'iperleucocitosi digestiva:

1. che, per stabilire la leucocitosi propria d'un soggetto, si deve prendere il sangue fuori delle influenze della digestione;
2. che, quando ciò sia impossibile, si deve distinguere l'iperleucocitosi digestiva dalle altre dal rapporto fisiologico delle varie forme di leucociti.
3. che è dubbio se questa esista nella gravidanza;
4. che può essere deficiente nei diabetici, malgrado il vitto abbondante;
5. che si presenta di raro nel cancro dello stomaco, e forse anche in quello di altri organi giunto a un certo grado di sviluppo.

La presenza della leucocitosi digestiva può avere un valore solo relativo contro la diagnosi di cancro dello stomaco. La sua mancanza non ha per sé alcun significato diagnostico.

*
* *

Nota. — Avevo scritto queste pagine e rivedute le bozze di stampa, quando ho avuto cognizione di due serie di ricerche compiute in Italia, le quali hanno stretto rapporto col mio studio. Epperò tengo a ricordarle qui in breve.

Il dott. DEVOTO (Lezione di chiusura del prof. MARAGLIANO all'anno scolastico 1895-96, pag. 294), in due malati di cancro allo stomaco che non presentarono iperleucocitosi digestiva, non riuscì a determinarla con vasti vescicatori. Egli si pone il problema se a dare la mancanza di aumento digestivo dei corpuscoli bianchi dei cancerosi gastrici interven-
gano condizioni abnormi estrinseche all'apparato digerente.

Il dott. CARDI (*Sul significato della leucocitosi digestiva nel carcinoma gastrico*. La Clinica moderna, anno II, n. 16-17, settembre-ottobre 1896) ha esaminato in sei casi di cancro dello stomaco la leucocitosi digestiva: ha trovato aumento in tre casi, dei quali uno con autopsia. Nei casi in cui l'iperleucocitosi mancava, l'A. la provocava somministrando del peptone insieme col vitto.

Quanto al significato diagnostico dell'iperleucocitosi digestiva, le ricerche del CARDI s'accordano con le nostre, che non si deve considerare come assoluto e probativo. Gli esperimenti di DEVOTO appoggiano in modo deciso la nostra interpretazione fisiopatologica della iperleucocitosi digestiva, secondo cui le condizioni dell'apparato digerente non sono che il fattore determinante. Il CARDI con i suoi esperimenti sembra invece, a prima vista, confermare l'idea di HASSMANN, che la causa essenziale della leucocitosi digestiva sia la peptonizzazione. Ma essi si spiegano perfettamente bene con la nostra teoria, che i prodotti digestivi di molti cancerosi gastrici non sono sufficienti a promuovere l'aumento leucocitario. Accrescendo gli stimoli con aggiunta di peptone al cibo, egli è riuscito a provocare l'aumento in tre casi.

Letteratura.

(¹) GOLDSCHIEDER A. und JACOB P., *Ueber die Variationen der Leucocytose*. Zeitschr. für klin. Medicin., Bd. XXV, 1894, pag. 373-448.

(²) GRAWITZ E., *Klinische Pathologie des Blutes*. Berlin, 1896, pag. 37.

(³) Parte dei lavori sono citati secondo RIEDER o REINERT (V. n. 6 e 7), parte dagli originali. Le citazioni originali si troveranno in seguito.

(⁴) HAYEM G., *Du sang et de ses altérations anatomiques*. Paris, 1889, pag. 188.

(⁵) REINECKE W., *Ueber den Gehalt des Blutes an Körperchen*. Virchow's Archiv, Bd. 118, pag. 140-160.

(⁶) REINERT E., *Die Zählung der Blutkörperchen und deren Bedeutung für Diagnose und Therapie*. Leipzig, 1891.

(⁷) RIEDER, *Beiträge zur Kenntniss der Leucocytose und verwandter Zustände des Blutes*. Leipzig, 1892.

(⁸) OTTO J. G., *Untersuchungen über die Blutkörperchenzahl und den Hämoglobingehalt des Blutes*. Pflüger's Archiv. Citato da RIEDER (7).

(⁹) POGGI G., *Sul valore clinico dell'enumerazione dei globuli del sangue*. Il Policlinico, sez. medica, vol. II, 1895, pag. 246-276 e 317-336.

(¹⁰) Le determinazioni sono state tolte da RIEDER (7) e da SCHULTZ (11).

(¹¹) SCHULTZ G., *Experimentelle Untersuchungen über das Vorkommen und die diagnostische Bedeutung der Leucocytose*. Deutsch. Arch. für klin. Med., Bd. 51, 1893, pag. 234-281.

(¹²) LIMBECK R., *Grundriss einer klinischen Pathologie des Blutes*. Jena, 1892.

(¹³) POHL J., *Ueber Resorption und Assimilation der Nährstoffe*. Arch. für exp. Pathol. und Pharmakol., Bd. 25, 1889, pag. 31-51.

(¹⁴) HORBACZEWSKI, *Beiträge zur Kenntniss der Bildung der Harnsäure und der Xanthinbasen, sowie der Entstehung der Leucocytose in Säugthiereorganismus*. Sitzungsberichte der Akademie der Wissenschaften zu Wien. [Debbo l'estratto alla cortesia dell'A.].

(¹⁵) Lezione di chiusura del prof. MARAGLIANO all'anno scolastico 1894-95, pag. 430-431.

(¹⁶) Vedi note 6 e 11.

(¹⁷) MÜLLER R., *Klinische Beobachtungen über Verdauungsleucocytose*. Zeitschr. für Heilkunde, 1890. Citato da RIEDER.

(¹⁸) SCHNEYER JO., *Das Verhalten der Verdauungsleucocytose bei Ulcus rotundum und Carcinoma ventriculi*. Zeitschr. für kl. Med., Bd. 27, 1895, pag. 475-492.

(¹⁹) HARTUNG H., *Untersuchungen des Blutes von Krebskranken mit besonderer Berücksichtigung der Verdauungsleucocytose*. Wien. med. Wochenschr., n. 40 e 41, 1895. Citato secondo Schmidt's Jahrbücher, Bd. 250, pag. 92.

(²⁰) HASSMANN O., *Zur diagnostischen Verwerthbarkeit der Verdauungsleucocytose*. Wien. med. Wochenschr., n. 17, 1896, pag. 314.

(²¹) Citato da REINERT. V. n. 6.

(²²) Vedi nota 4.

(²³) Vedi nota 7, pag. 59.

(²⁴) TSCHISTOWITSCH N., *Hämatologische Notizen*. Centralbl. für die Med. Wissenschaft, 1894, numeri 14, 15, 16.

(²⁵) BOTTAZZI F., *Ricerche ematologiche*. Lo Sperimentale, sez. biologica, 1894, vol. XXXXVIII. La milza come organo emocatotonistico, pag. 433 a 472.

(²⁶) EMILIANOW, *Sur le rôle de la rate au point de vue de la composition morphologique et sur l'influence de l'extirpation de cet organe sur la moelle de os*. Archives des sciences biologiques de St-Petersbourg, 1893, tomo II.

(²⁷) GRIGORESCU G., *Quelques expériences nouvelles sur le rôle hémopœtique de la rate*. Verhand. des X internat. med. Congr. Berlin, 1890, Bd. II, 2 Abth.

(²⁸) Cit. da RIEDER, nota 7.

(²⁹) HOFMEISTER F., *Ueber Resorption und Assimilation der Nährstoffe*. Arch. für exp. Path. und Pharmakol., Bd. XXII, pag. 306-325.

(³⁰) Vedi nota 13.

(³¹) LÖWIT M., *Studien zur Physiologie und Pathologie des Blutes und der Lymphe*. Jena, 1892.

(³²) Vedi nota 7.

(³³) Vedi nota 11.

(³⁴) EHRLICH P., *Methodologische Beiträge zur Physiologie und Pathologie der verschiedenen Formen der Leucocyten*. Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes, pag. 42-51.

(³⁵) CARO L., *Ueber Leucocytose und Blutalkalescenz*. Zeitschr. für kl. Med., Bd. 30, 1896, pag. 339-349.

(³⁶) STRAUSS H., *Ueber das Verhalten der Blutalkalescenz des Menschen unter einigen physiologischen und pathologischen Bedingungen*. Zeitschr. für kl. Med., Bd. 30, 1896, pag. 317-339.

(³⁷) REINERT. Nota 6; alle pag. 87-90 v'è la discussione in proposito.

(³⁸) ZIMBECK. Vedi nota 12, pag. 61.

(³⁹) DE BUCK, *Aperçu sur les travaux du professeur HAMBURGER d'Utrecht. Leur importance au point de vue physiologique et pathologique*. Revue de Méd., 1894.

(⁴⁰) Citati in POHL. Nota 13, pag. 40.

(⁴¹) ZAWILSKI, citato da BUNGE. Trattato di chimica fisiologica tradotto dal prof. Albertoni, pag. 163. — CORNHEIM J. und LICHTHEIM L., *Ueber Hydrämie und Hydrämische Oedem*. Virchow's Arch., Bd. LXIX, 1877.

(⁴²) BORISSOW P., *Ueber die chemiotaktische Wirkung verschiedenen Substanzen auf amöboide Zellen und ihren Einfluss auf die Zusammensetzung des entzündenen Exsudates*. Beiträge zur pathol. Anatom. und zur allgem. Pathol. Bd. XVI, 3 Heft. — GABRITCHEWSKY G., *Sur les propriétés chemiotactiques des leucocytes*. Annales de l'Institut Pasteur, giugno 1890.

(⁴³) FRIEDLÄNDER G., *Ueber Resorption gelöster Eiweissstoffe in Dünndarm*. Zeitschr. für Biologie, Bd. XXXIII.

(⁴⁴) V. NOORDEN, *Patologia del ricambio materiale*. Traduz. ital. Alle pag. 4-11 è riassunta la dottrina in proposito.

(⁴⁵) WINTERNITZ R., *Ueber Allgemeinwirkungen örtlich reizender Stoffe*. Arch. für exp. Path. und Pharmak., Bd. XXXV, 1895.

(⁴⁶) Vedi nota 15.

(⁴⁷) POHL J., *Ueber Einfluss von Arzneistoffen auf die Zahl der kreisenden weissen Blutkörperchen*. Arch. für exp. Pathol. u. Pharmak., Bd. XXV, pag. 51-69).

(⁴⁸) HALLION L. et FRANÇOIS-FRANK CH., *Sur l'innervation vaso-motrice de l'intestin*. Arch. de Physiologie, avril 1896.

(⁴⁹) VINOGRADOW A., *Contribution à l'étude de l'influence de la pression arterielle sur la morphologie du sang*. Thèse de St-Petersbourg. Riassunto in Gazette hebdomadaire de Méd. et de Chirurgie, n. 36, 1895, da S. BROÏDO.

(⁵⁰) BACCELLI G., *Di un nuovo ufficio della milza*. Roma, 1866.

(⁵¹) HOLTZMANN, *Contribution à l'étude de la leucocytose*. Arch. des Sciences biol., 1893, pagine 633-677.

(⁵²) BROÏDO S., *Travaux russes sur la leucocytose*. Gazette hebdom. de Méd. et de Chirurgie, n. 36, 1895.

(⁵³) Vedi nota precedente.

(⁵⁴) BOTKINE E., *Leucocytolise*. Virchow's Archiv, 1895, Bd. CXLI.

(⁵⁵) TSCHISTOWITSCH N., *Ueber die Ursache der Verminderung der Menge der Leucocyten in Blute nach Einspritzung verschiedenen Substanzen in die Gefässe*.

(^{55 bis}) ZENONI C., *Ueber die Entstehung der verschiedenen Leucocytenformen des Blutes*. — Ziegler's Beiträge 1895.

(⁵⁶) HERTWIG O., *La cellule et les tissus*. Trad. francese di Ch. Jullin. Capitolo IV, e specialmente le pag. 111-117.

(⁵⁷) ZAPPERT J., *Ueber das Vorkommen des eosinophilen Zellen in menschlichen Blute*. Zeitschr. für kl. Med., Bd. XXIII. — JOLLY J., *Sur la numération des différentes variétés de globules blancs du sang*. Arch. de Méd. expériment. et d'anat. path., n. 4, 1896.

(⁵⁸) USKOFF. Vedi nota 49. — EHRLICH. Nota 34 in fine dell'articolo. — THOMA R., *Der Einfluss des Concentration des Blutes und der Gewebsäfte auf die Form- und Orts- Veränderungen farbloser Blutkörperchen*. Virchow's Arch., Bd. 62, 1875. — HEIDENHAIN H., *Kern und Protoplasma*. Festschrift für KÖLLIKER, 1891.

(⁵⁹) KLEIN ST., *Die diagnostische Verwerthung der Leucocytose*. Sammlung klinischer Vorträge, n. 87, 1893.

(⁶⁰) GRAWITZ (Vedi nota 2, pag. 179). — LEO H., *Diagnostik der Krankheiten der Bauchorgane*, 1895, pag. 77.

(⁶¹) OSTERSEY, *Die Blutuntersuchungen und deren Bedeutung bei Magenkrankheiten*. Berliner kl. Wochenschr., 1892.

(⁶²) MORI A., *Contributo alla fisiopatologia delle anemie nei soggetti colpiti da neoplasmi*. Riforma medica, vol. II, 1896, n. 49.

(⁶³) CASTELLI A., *Sul potere emolitico della tossina cancerigna*. Ricerche cliniche e sperimentali sul sangue e sull'urina dei carcinomatosi. Riforma medica, vol. III, 1896, n. 63, 64, 65.

(⁶⁴) EISENLOHR, *Blut und Knochenmark bei progr. perniciose Anämie und bei Magencarcinom*. Deutsch. Arch. für kl. Med., 1877, Bd. 20. — DUNIN TH., *Ueber anämische Zustände*. Sammlung klinischer Vorträge, n. 135. Ivi sono citati OLEJNIK e ASKANAZY.

(⁶⁵) Vedi nota 14.

(⁶⁶) Vedi nota 18.

(⁶⁷) Vedi nota 19.

(⁶⁸) Vedi nota 20.

(⁶⁹) KLEMPERER G., *Stoffwechselversuche an Krebskranken*. Charité Annalen, XVI Jahrgang, 1891, pag. 139-161.

(⁷⁰) WILLIAMSON, *Un processo semplice per distinguere il sangue diabetico dal sangue normale*. LXIV dell'Associazione Medica Britannica. Relaz. della Riforma med., 1896, n. 189.

(⁷¹) BREMER, *On certain morphologic and microchemic peculiarities of the blood in diabetes and glycosuria*. Sunto del Centralbl. für Inn. Medicin, n. 24, 1895.

V.

MINISTERO DELL'INTERNO.

LABORATORII SCIENTIFICI ANNESSI ALLA DIREZIONE DI SANITÀ

Roma, Giugno 1896

Analisi chimica delle Acque Albule presso Tivoli (Provincia di Roma)

pel dott. **STEFANO CAMILLA**, assistente chimico

Le acque Albule scaturiscono ad una ventina di chilometri da Roma ed a cinque chilometri circa da Tivoli. I due piccoli laghi cui danno origine trovansi a 45 metri sul livello del mare; il maggiore, detto della Solfatara, ha un perimetro di poco meno di 300 metri con una profondità non superiore ai 36 metri, ed è in comunicazione col laghetto di San Giovanni, che, pur essendo meno esteso, può raggiungere in certi punti la profondità di 40 metri. Ancorachè la natura dell'acqua di ambedue i laghi sia la stessa, sarebbero state notate quantità diverse de' principî mineralizzatori, essendo l'acqua del lago di San Giovanni più ricca in elementi fissi, meno ricca in gas.

L'attuale stabilimento, eretto dalla Società anonima concessionaria di dette acque, trovasi sulla via Tiburtina ad un chilometro circa dalle sorgenti; le acque vi accedono colla portata di 1200 litri al minuto per un canale di derivazione dell'emissario d'Este, che al di là dello stabilimento le immette nell'Aniene.

Incaricato dalla prefata Società dell'analisi chimica (1) dell'acqua dello stabilimento Bagni, feci, il 17 e 18 novembre scorso, una prima ispezione sul luogo col relativo materiale scientifico, allo scopo di praticare quelle ricerche, determinazioni ed operazioni analitiche preliminari ritenute necessarie, prelevando i diversi campioni d'acqua (2), di gas e di terreno per l'analisi qualitativa e quantitativa in laboratorio.

Furono fatte in seguito altre ispezioni sul luogo per constatare se vi fosse qualche variazione nella composizione dell'acqua, insistendo sulle osservazioni e determinazioni precedenti; furono ancora istituiti, a richiesta della Società stessa, alcuni saggi e determinazioni atte a rilevare in quale rapporto potessero variare alcuni elementi dell'acqua nel suo percorso dalle sorgenti allo stabilimento Bagni.

*
* *

L'acqua de' laghi è attraversata da numerosissime bollicine di gas, in gran parte costituito di acido carbonico, azoto ed acido solfidrico; l'odore di quest'ultimo si sente talora a grande distanza. L'acqua, leggermente opalina

(1) L'analisi più recente ed attendibile delle acque Albule è quella presentata alla Società Idrologica di Parigi nel 1860, dai signori COMMAILLE e LAMBERT; antecedentemente si occuparono delle acque Albule con ricerche qualitative ed anche quantitative il CAPPELLO, l'abate NOLLET (1750), il MAZZAS (1760), il CADET e il FOUGEROUX (1770), il DAVY (1814), il PERETTI (1839), i professori VIALE e LATINI (1857).

(2) I campioni dell'acqua cui si riferisce l'analisi completa quantitativa furono prelevati nel punto di scarico del canale di derivazione nella prima vasca dello stabilimento.

alla sorgente, lo è maggiormente allo stabilimento, sì che la massa liquida vi acquista un vero aspetto lattiginoso.

L'acqua attinta alla sorgente, e tenuta in vaso ben chiuso, si conserva limpida; a contatto dell'aria a poco a poco s'intorbida e precipita zolfo, solfato e carbonato terroso. Il suo sapore è frizzante e nello stesso tempo sulfureo.

La cartina azzurra di tornasole bagnata nell'acqua si fa rossa, essiccata ritorna il colore primitivo; la cartina rossa di tornasole nelle stesse condizioni si fa spiccatamente azzurra; la cartina piombica annerisce.

La temperatura presa nel novembre scorso, e successivamente nel marzo e maggio di quest'anno, risultò costante e la stessa sia per l'acqua della sorgente che dello stabilimento:

	Temper. dell'acqua	Temper. dell'aria (all'ombra)
Novembre.	23° 3	12°
Marzo	23° 4	17°
Maggio	23° 7	25°

Analisi qualitativa.

I gas che attraversano l'acqua del lago sono quelli stessi che vi troviamo disciolti; sono predominanti l'acido carbonico e l'azoto nel gas libero, l'acido carbonico e l'idrogeno solforato nel gas disciolto. In un grande volume di gas libero della sorgente si poté constatare la presenza pure dell'ossigeno in quantità così piccola da farlo ritenere in tracce.

Gli elementi fissi contenuti in maggior copia nell'acqua sono: il calcio, il magnesio, il sodio ed il potassio allo stato di bicarbonati, solfati e cloruri.

I componenti più facilmente alterabili furono dapprima ricercati sul luogo, non che poi diligentemente in laboratorio su campioni appositamente prelevati.

La constatazione de' solfuri nelle acque Albule era di una certa importanza, se si consideri che essi non soltanto furono rinvenuti, ma ancora dosati da precedenti analisti (COMMAILLE e LAMBERT). Sebbene siano stati più volte e in diversa epoca ricercati con le reazioni cromatiche più sensibili, come pare mercè la precipitazione con cloruro di cadmio sull'acqua liberata del gas solfidrico con corrente d'idrogeno purissimo (1), non si approdò mai a risultati positivi.

Mancano anche gl'iposolfiti, sia nell'acqua dello stabilimento che in quella della sorgente.

Riuscì negativa coi reattivi più sensibili la ricerca dei nitriti e nitrati, pure impiegando per questi ultimi il residuo di un litro d'acqua.

Anche l'ammoniaca ricercata sul prodotto di concentrazione, in ambiente acido, di un litro d'acqua, risultò assolutamente mancante.

Un leggero accenno d'imbrunimento del residuo calcinato, come pure un lieve color giallo dell'estratto alcoolico de' vari residui, lasciano scorgere nelle acque Albule una piccolissima quantità di materia organica. Ad ogni modo nel nostro caso la differenza di peso fra il residuo a 180° e quello dello stesso residuo calcinato, poi ripreso più volte con soluzione di carbonato ammonico e nuovamente portato a 180°, non è da attribuirsi, come generalmente si fa, a materia organica.

(1) Si depurò l'idrogeno col processo di E. Schobig (Journal f. prakt. Chemie [N. F.] 14, 289; riportato dalla Zeitschr. f. analyt. Chemie di FRESENIUS, 1878, XVII, 346).

Gli altri componenti furono in gran parte ricercati nel residuo di 120 litri di acqua previamente liberata del gas solfidrico.

Una terza parte di detto residuo servì per la constatazione dell'acido borico, fosforico, arsenico e fluoridrico.

Riuscì positiva la reazione dell'acido borico. La colorazione avuta colla cartina di curcuma non era però tale da farlo ritenere in quantità notevole, e soltanto dal liquido proveniente dall'evaporazione di una grande quantità di acqua, esente dai sali terrosi, si poté scorgere all'analisi spettrale le quattro linee caratteristiche del boro.

L'acido fosforico, in quantità assolutamente minima, fu precipitato, previa eliminazione della silice, col reattivo molibdico.

La presenza dell'arsenico fu qualitativamente dimostrata colla squisita reazione biochimica del dott. B. Gosio (1). Mezzo grammo circa di residuo è introdotto nella cavità d'una patata (coltura alla Roux); si sterilizza e vi si semina il penicillum brevicaulis. Già dopo 5 ore di termostato, alla temperatura di 37°, si sentì accentuato l'odore agliaceo caratteristico. La stessa reazione, molto meno intensa, fu ottenuta dallo strato solfo-calcareo che incrosta il canale d'Este.

Negativa fu la ricerca dell'acido fluoridrico.

La rimanente quantità del residuo fu trattata nel modo solito (2) per la separazione de' composti alogenici e de' metalli alcalini ed alcalino-terrosi.

Degli alogeni, oltre il cloro in notevole quantità, fu constatato lo jodio, spostandolo col solfuro di carbonio mercè l'intervento di acido solforico carico di vapori nitrosi.

Dei metalli alcalini, oltre il sodio ed il potassio, fu riconosciuto il litio per via spettrale. Ruscirono vane le indagini pel cesio e rubidio, ricercati spettralmente sui cloroplatinati ottenuti dall'estratto acquoso esaurito coll'alcool, pure ricorrendo al ripetuto trattamento alcoolico di essi.

Coll'esame spettroscopico dei diversi precipitati ottenuti nel corso dell'analisi non fu possibile ritrovare il tallio.

Coll'impiego del processo di Engelbach risultò presente lo stronzio, assente il bario; quest'ultimo fu pure cercato nel residuo insolubile nell'acido cloridrico, dopo eliminazione della silice coll'acido fluoridrico.

Il ferro e l'alluminio furono separatamente constatati nel residuo di 5 litri di acqua evaporata in capsula di platino.

Nelle concrezioni e depositi lasciati dalle Albule ai laghi, lungo il canale d'Este ed allo stabilimento, notansi la più parte degli elementi delle acque stesse; predominanti vi sono lo zolfo libero, i carbonati e solfati terrosi.

Analisi quantitativa.

Determinazione dei gas liberi. — La raccolta dei gas liberi al lago fu fatta con bocce della capacità di 100 e 500 cmc., seguendo il noto sistema a spostamento di liquido. Per la determinazione dei singoli elementi gassosi si procedeva al travasamento in campanelle graduate, ove, co' diversi reattivi, si assorbivano i singoli gas. Ad ogni riduzione di volume veniva esattamente registrata la temperatura e pressione barometrica, allo scopo di poter per ultimo effettuare la correzione dei gas a 0° e 760 mm.

(1) B. Gosio, *Il riconoscimento dell'arsenico per mezzo di alcune muffe*. Rivista d'igiene e sanità pubblica, III, n. 10-11.

(2) R. FRESSENIUS, *Traité d'analyse chimique quantitative*. Edizione francese, 1891, pag. 431 e segg.

Per l'assorbimento del gas solfidrico fu impiegato il perossido di manganese impastato con anidride fosforica (1); per l'acido carbonico servì la potassa leggermente umida e per l'ossigeno il pirogallato potassico in soluzione sufficientemente concentrata. Notasi che l'ossigeno fu determinabile soltanto coll'impiego di 500 cmc. di gas convenientemente travasato in campanelle contenenti una soluzione concentrata potassica.

Il gas residuo dai singoli trattamenti ora accennati, precedentemente stabilita l'assenza di gas idrocarburi, fu ritenuto azoto.

Determinazione dei gas disciolti. — L'acido solfidrico disciolto fu determinato ripetutamente in diverse ore del giorno ed in diversa epoca, mercè una soluzione N/20 di jodio, titolata all'atto del saggio con soluzione N/20 di iposolfito sodico.

Gli altri gas furono spostati col calore da un volume noto di acqua, avendo cura di scomporre precedentemente l'acido solfidrico coll'aggiunta di qualche goccia di soluzione di jodio. Venivano raccolti in campanelle di Schiff su soluzione soprassatura e calda di cloruro sodico, procedendo con le dovute cautele alla separazione e misura dei singoli gas.

Anidride carbonica totale. — L'acido carbonico totale fu trasformato in carbonato alcalino-terroso colla soluzione ammoniacale di cloruro di bario, spostandolo in seguito nell'apparecchio di Röse.

Anidride carbonica combinata. — Si adottò il processo di Jalowetz (2), eliminando, coll'ebollizione, dall'acqua previamente trattata con cloruro di calcio, l'acido carbonico libero e semicombinato, procedendo poi allo sviluppo dell'acido carbonico combinato coll'intervento dell'acido cloridrico.

Peso specifico. — Fu determinato col picnometro, usufruendo di un campione appositamente prelevato in vaso ben chiudibile.

Residuo fisso. — L'acqua fu evaporata in capsula di platino a bagno d'aria a 100°; il residuo subì l'essiccamento a 110° e 180°. Le pesate furono praticate sino a differenza di peso di gr. 0.0005, in apposita scatola pesa-capsule di vetro sottilissimo.

Cloro. — Fu determinato col solito metodo, per pesata, allo stato di cloruro d'argento.

Jodio. — Si operò, come è detto nel trattato d'analisi quantitativa di FRESSENIUS (3), spostandolo dal residuo dell'evaporazione di 80 litri d'acqua col solfuro di carbonio, per mezzo dell'acido solforico carico di vapori nitrosi. Fu dosato, previo accurato lavaggio, con soluzione N/50 di iposolfito sodico.

Acido solforico e silice. — L'acido solforico fu dosato allo stato di solfato di bario: la silice si ebbe dal residuo reso acido per acido cloridrico e portato a 100°, quindi ripigliato con acqua acidula; se ne constatò la purezza spostandola coll'acido fluoridrico.

Arsenico. — Fu dosato allo stato metallico su 50 litri d'acqua, precipitandolo allo stato di solfuro dal soluto cloridrico di esaurimento del residuo, con gas solfidrico purissimo, ottenuto col metodo di E. Divers e T. Shimidzu (4). Il solfuro convenientemente ossidato fu introdotto colle precauzioni suggerite da DRAGENDORFF (5) nell'apparecchio di Marsch. Furono scrupolosamente saggiati i diversi reattivi impiegati nella determinazione.

Calcio, magnesio, alluminio, potassio e sodio. — Per la loro determinazione furono adottati i metodi soliti di analisi.

(1) R. BUNSEN, *Méthodes gazométriques*, pag. 92.

(2) Chem. Zeitung. Repertorium, 1890, pag. 259.

(3) Edizione francese, 1891, pag. 752.

(4) Chem. News, 50, pag. 233; riportato dal Zeitschr. für analyt. Chem., XXIV, pag. 243.

(5) DRAGENDORFF, Manuel de toxicologie. Paris, 1886, pag. 510 e segg.

Litio. — Fu scelto il metodo spettroscopico ideato dal prof. P. TASSINARI (1) pel dosamento della litina nelle acque di Uliveto, adottato ancora dal prof. S. CANNIZZARO nell'analisi delle acque solfuree di Telesse. Si confermò collo spettroscopio a tre prismi di Krüss che la quantità minima di litio svelabile in un centesimo di cmc. di una soluzione di cloruro di litio corrispondeva con molta approssimazione a gr. 0.00000000038.

L'acqua (100 cmc.) liberata colla prolungata ebollizione dei sali terrosi fu, previa filtrazione, addizionata di 10 cmc. di acido cloridrico diluito, quindi portata al primitivo volume.

Per vedere la linea caratteristica occorsero 2 centesimi di cmc. di questa soluzione; per cui $0.00000000038 \cdot 50 \cdot 1000 = 0.000019$ di litio per litro d'acqua, pari a gr. 0.0001004 di litina.

*
* *

Trascrivo nelle seguenti tabelle i risultati dell'analisi qualitativa e quantitativa delle acque Albule (stabilimento Bagni):

TABELLA I. — Riassunto dell'analisi qualitativa - Elementi mineralizzatori.

Acidi	Basi	Gas liberi
Acido carbonico	Ossido di sodio	Acido carbonico
„ cloridrico	„ potassio	„ solfidrico
„ jodidrico	„ litio	Azoto
„ solforico	„ calcio	Ossigeno
„ silicico	„ stronzio	
„ borico	„ magnesio	
„ arsenico	„ alluminio	
„ fosforico	„ ferro	
	„ manganese	

TABELLA II. — Peso specifico e residuo fisso.

Peso specifico a $+15^{\circ} = 1.00295$

Residuo fisso a $100^{\circ} = \text{gr. } 2.5255$ p. litro

„ a $180^{\circ} = \text{„ } 2.4295$ „

} media di due determinazioni.

Residuo calcinato e poi ripreso con carbonato ammon. ed essicc. a $180^{\circ} = \text{gr. } 2.3183$ p. litro.

Annerimento osservato nella calcinazione del residuo fisso a $180^{\circ} =$ appena sensibile.

TABELLA III. — Determinazione dei gas liberi (che attraversano l'acqua alla sorgente).

	Composizione centesimale (vol. a 0° e 760 mm.)			Media
	I Determinaz. (vol. iniz. cmc. 438)	II Determinaz. (vol. iniz. cmc. 62.3)	III Determinaz. (vol. iniz. cmc. 69.4)	
Acido carbonico .	83.88	85.04	84.02	84.19
„ solfidrico .	tracce	tracce	—	tracce
Ossigeno . . .	0.22	—	—	0.22
Azoto	15.90	14.96	15.98	15.59
	100.00	100.00	100.00	100.00

(1) P. TASSINARI e C. MARCHETTI, *Le acque gassose acidulo-alcaline con litina, di Uliveto*. Pisa, 1883.

TABELLA IV. — Determinazione dei gas disciolti in 1000 cmc. d'acqua.

	I Determ.	(Vol. a 0° e 760 mm.) II Determ.	III Determ.	Media in volume	Media in peso
Acido carbonico	cmc. 644.4	cmc. 625.2	cmc. 662.1	cmc. 643.9	gr. 1.2732
„ solfidrico	„ 7.81	„ 7.92	„ 7.7	„ 7.81	„ 0.0119
Azoto	„ 17.0	„ 17.1	„ 17.4	„ 17.2	„ 0.0216

Composizione centesimale.

Acido carbonico	cmc. 96.26
„ solfidrico	„ 1.17
Azoto	„ 2.57
	<u>100.00</u>

TABELLA V. — Componenti di 1000 cmc. d'acqua.

Calcolati in metalli e residui alogenicici		Calcolati in ossidi basici e radicali acidi (anidridi)	
Sodio (Na)	gr. 0.11366	Ossido di sodio (Na_2O) . .	gr. 0.15320
Potassio (K)	„ 0.01212	„ potassio (K_2O) . .	„ 0.01487
Litio (Li)	„ 0.00002	„ litio (Li_2O) . .	„ 0.00004
Magnesio (Mg)	„ 0.11300	„ magnesio (MgO) . .	„ 0.18833
Calcio (Ca)	„ 0.57635	„ calcio (CaO) . .	„ 0.81190
Stronzio (Sr)	„ tracce	„ stronzio (SrO) . .	„ tracce
Alluminio (Al)	„ 0.00022	„ alluminio (Al_2O_3) . .	„ 0.00060
Ferro (Fe)	„ tracce	„ ferro (FeO_3) . .	„ tracce
Manganese (Mn) ^q	„ tracce	„ mangan. (Mn_2O_3) . .	„ tracce
Resid. alog. dell'ac. solf. ^{co} (SO_4)	„ 0.72546	Anidride solforica (SO_3) . .	„ 0.56100
„ „ „ fosf. ^{co} (PO_4)	„ tracce	„ fosforica (P_2O_5) . .	„ tracce
„ „ „ carb. ^{co} (CO_3)	„ 0.55674	„ carbonica (CO_2) . .	„ 0.41095
„ „ „ ars. ^{co} (AsO_3)	„ 0.00004	„ arseniosa (As_2O_3) . .	„ 0.00003
Anidride borica (B_2O_3)		gr. tracce	
„ silicica (SiO_2)		„ 0.01700	
Cloro (Cl_2)		„ 0.19020	
Jodio (I_2)		„ 0.00009	
Acido carbonico (CO_2) libero e semicombinato		„ 1.27320	
Idrogeno solforato (H_2S)		„ 0.01189	
Azoto (N)		„ 0.02160	

TABELLA VI. — Probabile combinazione degli elementi.

Composizione del residuo fisso di un litro d'acqua.

Joduro di potassio (KI)	gr. 0.00012
Cloruro di potassio (KCl)	„ 0.02350
Cloruro di sodio (NaCl)	„ 0.17598
Cloruro di magnesio (MgCl_2)	„ 0.09581
Solfato di sodio (Na_2SO_4)	„ 0.10885
Solfato di calcio (CaSO_4)	„ 0.71777
Solfato di magnesio (MgSO_4)	„ 0.26645
Carbonato di litio (Li_2CO_3)	„ 0.00010
Carbonato di sodio (Na_2CO_3)	„ 0.03127
Carbonato di calcio (CaCO_3)	„ 0.74350
Carbonato di magnesio (MgCO_3)	„ 0.12391
Ossido di calcio e di magnesio (probabilmente allo stato di silicato, arsenicato, borato)	„ 0.00291
Ossido di alluminio (Al_2O_3)	„ 0.00060
Silice (SiO_2)	„ 0.01700
Tracce di stronzio, di ferro, di manganese.	

OSSERVAZIONI.

La differenza nei due residui a 180° prima e dopo la calcinazione seguita dal trattamento con carbonato ammonico, è da attribuirsi nel primo caso a solfo libero sospeso nell'acqua e alla incompleta disidratazione di qualche sale, nel secondo caso alla volatilizzazione di qualche componente del residuo e all'azione della silice sui sali. La sostanza organica vi è contenuta, come già fu rilevato, in minima quantità.

Nella tabella V sono espressi nei due modi più comuni di calcolo i componenti di un litro d'acqua; l'acido borico e silicico vi sono rappresentati dalle rispettive anidridi, non essendo possibile sapere se trovansi disciolti allo stato di acido libero o di sale.

Pel calcolo delle sostanze fisse nel probabile loro stato di combinazione nell'acqua furono seguite le norme consigliate dai migliori specialisti in questo genere di analisi.

CONCLUSIONE.

Le acque Albule, come risulta dai prefati dati analitici riferentisi a campioni prelevati allo stabilimento Bagni, per la maggiore importanza di alcuni loro componenti, devono classificare fra le *acidulo-sulfo-carboniche, solfato-caliche*. Fra gli elementi che eminentemente concorrono ad impartire loro qualità curative, l'acido carbonico e l'idrogeno solforato, liberi, sono contenuti in quantità tali da far gareggiare le acque Albule colle migliori del genere sinora conosciute.

FINE DEL VOLUME III (SEZIONE MEDICA).

Dal chiar.^{mo} prof. VIZIOLI, di Napoli, abbiamo ricevuto una lettera relativa al lavoro, già da noi pubblicato, del dott. CARDARELLI.

Per mancanza di spazio ne rimandiamo al prossimo numero la pubblicazione.

N. d. R.

Diritti di proprietà riservati. — *L'Amministrazione avverte che procederà contro quei giornali che riporteranno lavori pubblicati nel POLICLINICO o che pubblicheranno sunti di essi senza citarne la fonte.*
